

IQWiG-Berichte – Nr. 223

## **2. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)**

### **Addendum**

Auftrag: A14-15  
Version: 1.0  
Stand: 16.05.2014

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

2. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

07.05.2014

**Interne Auftragsnummer:**

A14-15

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Am Addendum beteiligte Mitarbeiter der IQWiG<sup>1</sup>:**

- Volker Vervölgyi
- Wiebke Sieben
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Ipilimumab, Melanom, Nutzenbewertung

**Keywords:** Ipilimumab, Melanoma, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zum Vergleich von         Ipilimumab gegenüber Dacarbazin.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten zum Vergleich von Ipilimumab         gegenüber Vemurafenib .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>6</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.05.2014 mit der ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen A13-44 (Nutzenbewertung von Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet) [1] und A14-11 (Addendum zum Auftrag A13-44 [Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet]) [2] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Ipilimumab wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 07.04.2014 weitere Daten an den G-BA übermittelt [3], die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4]. Dabei handelt es sich zum einen um korrigierte und aktualisierte Analysen zum bereits im Dossier vorgelegten (nicht adjustierten indirekten) Vergleich von Ipilimumab gegenüber der Vergleichstherapie Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, die darüber hinaus um Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen ergänzt wurden. Dieser Vergleich wurde aufgrund der zu großen Ergebnisunsicherheit als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab ableiten zu können [1]. Mit der Stellungnahme hat der pU zum anderen neue Auswertungen eingereicht, mit denen aus seiner Sicht die in der Dossierbewertung benannten Kritikpunkte behoben werden können. Weiterhin legt der pU mit der Stellungnahme eine Korrektur und Aktualisierung des im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiches gegenüber Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten vor. Dieser Vergleich wurde ebenfalls als nicht geeignet angesehen, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab ableiten zu können [2]. Der pU hat im Dossier keinen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib beansprucht. Aus seiner Sicht ändern sich die im Dossier getroffenen Aussagen durch die aktualisierten Auswertungen nicht.

Der G-BA hat das IQWiG nun mit der Bewertung dieser nachgereichten Auswertungen beauftragt.

Im folgenden Kapitel 2 werden die nachgereichten Auswertungen zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin (Abschnitt 2.1) sowie zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib (Abschnitt 2.2) auftragsgemäß bewertet. Anschließend wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ipilimumab unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen beschrieben (Abschnitt 2.3).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin

Mit der Stellungnahme reicht der pU aktualisierte und korrigierte Auswertungen zum bereits im Dossier vorgelegten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin nach. Die grundlegende Methodik des Vergleiches ist gegenüber dem Dossier unverändert. Es handelt sich dabei um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis individueller Patientendaten aus verschiedenen Studien zu Ipilimumab und einer einzelnen Studie zu Dacarbazin. Eine ausführliche Beschreibung dieses Vergleichs findet sich in der Nutzenbewertung zu Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet, A13-44 [4]).

Wie bereits in der Dossierbewertung A13-44 ausführlich begründet, ist der vom pU vorgelegte Vergleich allein aufgrund seiner zugrunde liegenden Methodik (nicht adjustierter indirekter Vergleich) mit zu großer Unsicherheit behaftet und daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin ableiten zu können [1]). Bei solchen Vergleichen kann allenfalls bei sehr großen Effekten, bei denen ausgeschlossen werden kann, dass sie allein durch systematische Verzerrung zustande kommen, ein Zusatznutzen abgeleitet werden [5,6]. Dies hat der pU weder im Dossier noch in seiner Stellungnahme ausreichend begründet.

Zusätzlich zu dieser grundlegenden Unsicherheit hatten sich in dem vom pU im Dossier vorgelegten Vergleich weitere Mängel ergeben, die zu einer weiteren Erhöhung der Unsicherheit geführt haben. So waren z. B. aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten aus der Analyse die Ergebnisse maßgeblich zugunsten von Ipilimumab verzerrt. Der vom pU vorgelegte Therapieeffekt zum Gesamtüberleben war folglich insgesamt nicht interpretierbar. Dies galt auch für die Ergebnisse zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse).

Mit der Stellungnahme hat der pU zum einen korrigierte Auswertungen vorgelegt, da die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen auf einem nach seinen Aussagen „irrtümlich unvollständigen Datensatz“ beruhten [3]. In der ursprünglichen Auswertung wurden jeweils nur diejenigen Patienten berücksichtigt, für die zu allen berücksichtigten Störgrößen Daten vorlagen (siehe Dossierbewertung A13-44 [1]). Insgesamt wurden aufgrund dessen auf der Ipilimumab-Seite des Vergleiches ca. 40 % der Patienten nicht berücksichtigt. Durch die Korrektur lagen für einen Teil dieser Patienten nun doch Daten zu allen berücksichtigten Störfaktoren vor, sodass diese in die Auswertung eingehen konnten. Zum anderen wurden die Auswertungen um die Daten eines neuen Datenschnitts der retrospektiven Beobachtungsstudien CA184332 und CA184338 aktualisiert. Zusätzlich legt der pU mit der Stellungnahme verschiedene Sensitivitätsanalysen vor.

Die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen adressieren ausschließlich die oben genannten zusätzlichen Mängel. Die hauptsächlich zur Unsicherheit beitragende grundlegende

Methodik des Vergleiches (nicht adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von individuellen Patientendaten) ist hingegen unverändert. Die nachgereichten Daten können die grundlegende Unsicherheit der vom pU präsentierten Auswertung nicht beheben.

Darüber hinaus sind sie jedoch auch nicht ausreichend, um die aus den zusätzlichen Mängeln resultierende Unsicherheit vollständig zu beheben. Beispielsweise wird auch in den nachgereichten Analysen auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs trotz der oben beschriebenen Aktualisierung für das Gesamtüberleben immer noch ein großer Teil der Patienten nicht berücksichtigt, während auf der Dacarbazin-Seite nahezu alle Patienten in die Auswertung eingehen. Zwar ist der Unterschied nicht mehr so deutlich wie bei den mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen, trotzdem gehen auf der Ipilimumab-Seite nur 335 von 423 Patienten (79,2 %) in die Auswertung ein, während dies auf der Dacarbazin-Seite 250 von 252 (99,2 %) Patienten sind. Der Unterschied zwischen den beiden Seiten des indirekten Vergleiches beträgt damit ca. 20 Prozentpunkte. Ein solcher Unterschied führt häufig – sogar für randomisierte kontrollierte Studien – dazu, dass die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Um den Einfluss dieser fehlenden Werte zu untersuchen, legt der pU Sensitivitätsanalysen vor, in denen diese ersetzt wurden. Das angewendete Verfahren beschreibt der pU jedoch nicht, sodass das Vorgehen nicht hinreichend nachvollziehbar ist. Nach Angaben des pU sind die Voraussetzungen für die Ersetzung, dass die ersetzten Werte zufällig fehlen, also unabhängig von der tatsächlichen Beobachtung und damit unabhängig von der Prognose der Patienten sind (Missing [completely] at random). Dass diese Annahme, die zudem nicht überprüfbar ist [7], in den vorliegenden Daten erfüllt ist, ist jedoch fraglich und wird vom pU auch nicht begründet. In keiner der nachgereichten oder aktualisierten Analysen zeigt sich ein Effekt, der so groß ist, dass er nicht allein auf Verzerrung zurückzuführen sein könnte.

Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse liefert der pU mit der Stellungnahme eine Auswertung, die er als „Sensitivitätsanalyse auf Basis des Korn Modells“ bezeichnet. In der Arbeit von Korn et al. 2008 wurde ein Prognosemodell für Überlebenszeitfunktionen für Patienten mit metastasiertem Melanom erstellt [8]. Das Modell und das Vorgehen des pU sind in der Stellungnahme beschrieben [3]. Die Analyse, die der pU auf Basis des von Korn et al. 2008 entwickelten Prognosemodells vorlegt, ist grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht geeignet. Der Ansatz des pU entspricht dem eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches, d.h. dem Vergleich nicht-randomisierter Therapiearme aus unterschiedlichen Studien. Darüber hinaus liefert der pU für seinen Vergleich keine inferenzstatistischen Resultate (Hazard Ratio, Konfidenzintervalle oder p-Werte), sodass die Größe des Effektes nicht abgeschätzt werden kann.

### **Schlussfolgerung**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die in der Dossierbewertung A13-44 aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten festgestellte offensichtliche Verzerrung zugunsten von Ipilimumab in den nachgereichten Auswertungen nicht mehr im gleichen Maße vorliegt. Dennoch kann sie auch nach Berücksichtigung dieser Auswertungen nicht ausgeschlossen werden. Wichtiger aber noch ist, dass die nachgereichten Unterlagen die Unsicherheit, die

sich durch die zugrunde liegende Methodik ergibt, nicht adressieren. Der vom pU vorgelegte Vergleich ist somit immer noch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin nachzuweisen.

Zusammenfassend ändern die nachgereichten Daten des pU das Ergebnis der Nutzenbewertung A13-44 nicht. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, nicht belegt.

## **2.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib**

Für den Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib hat der pU im Dossier einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Dacarbazin vorgelegt. Während er für den Vergleich Vemurafenib vs. Dacarbazin eine direktvergleichende Studie (BRIM-3-Studie) einschließt, zieht er als aus seiner Sicht bestmögliche Evidenz auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs den oben (Abschnitt 2.2) beschriebenen ebenfalls indirekten aber nicht adjustierten Vergleich von Ipilimumab und Dacarbazin heran. Wie im Addendum A14-11 ausführlich begründet, ist dieser indirekte Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten [2].

Da es sich bei den mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen lediglich um eine Aktualisierung der auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs eingehenden Patientendaten handelt, die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleiches jedoch dieselbe ist, gelten die im Addendum A14-11 adressierten Kritikpunkte unverändert [2]. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität und unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich sind daher insgesamt nicht interpretierbar und somit nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib abzuleiten.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib bei (BRAF-V600-Mutation-positiven) Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, nicht belegt.

## **2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend ändern die nachgereichten Daten des pU weder das Ergebnis der Nutzenbewertung A13-44 zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin [1] noch das Ergebnis des Addendums A14-11 zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib [2]. Tabelle 1 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab zusammenfassend dar.

Tabelle 1: Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Vergleichstherapie</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene (BRAF-V600-Mutation-positive) Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. 13.03.2014 [Zugriff: 17.03.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 209). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-44\\_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet): Auftrag A14-11. Köln: IQWiG; 2014. (IQWiG-Berichte; Band 213).
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 209: Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/91/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (Yervoy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen [, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben]; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.11.2013 [Zugriff: 18.03.2014]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-412/2013-11-29\\_Modul4B\\_Ipilimumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-412/2013-11-29_Modul4B_Ipilimumab.pdf).
5. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).
6. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.
7. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
8. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 527-534.