

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	07.04.2014
Stellungnahme zu	Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet), Nr. 209, A13-44, Version 1.0, 13.03.2014 Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet), Addendum zu A13-44, Nr. 213, A14-11, Version 1.0, 26.03.2014
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den vergangenen Jahrzehnten stieg die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) in verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland stark an (1;2).</p> <p>In Deutschland traten im Jahre 2010 je ca. 9600 Neuerkrankungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf (3). Dies entspricht einem Lebenszeitrisiko von 1,8 % (3).</p> <p>Das MM ist verantwortlich für über 90 % der Sterbefälle durch maligne Hauttumoren in Deutschland (1). Im Jahr 2010 verstarben entsprechend etwa 1600 Männer und 1100 Frauen an dieser Erkrankung (3). Das Lebenszeitrisiko, an einem MM zu versterben, beträgt in Deutschland 0,3 % für Männer und 0,2 % für Frauen (3).</p> <p>Die einzige kurative Therapie des MM ist die komplette operative Entfernung des Tumors (R0) (1). Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten MM stehen neben operativen, radiotherapeutischen und anderen lokaltherapeutischen auch verschiedene systemische medikamentöse Strategien zur Verfügung (1).</p> <p>In Deutschland sind in dieser Indikation zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dabrafenib („...angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom“) (4)• Dacarbazin („...angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem malignen Melanom“) (5)• Lomustin („...wird in Kombinationstherapie eingesetzt: ... bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne)“)	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ne Melanome)...“) (6)</p> <ul style="list-style-type: none">• Ipilimumab (s. unten) (7)• Vemurafenib („...angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“) (8) <p>Ipilimumab (IPI) wurde zunächst im Jahre 2011 zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben (9). Ende 2013 erfolgte eine Zulassungserweiterung als Erstlinientherapie:</p> <p>Ipilimumab „...ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen) bei Erwachsenen indiziert“ (7).</p> <p>Der Wirkmechanismus von IPI ist indirekt und erfolgt über eine Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort gegenüber den Melanomzellen. IPI blockiert speziell das inhibitorische Signal von CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4). Dies führt zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumore und somit zum Tumorzelltod (7).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="136 699 300 826">IQWiG Dossierbewertung, Seite 8</p> <p data-bbox="136 1050 300 1177">IQWiG Addendum zu A13-44, Seite 1</p> <p data-bbox="136 1353 300 1383">Dossier</p>	<p data-bbox="300 651 1171 681"><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p data-bbox="300 699 1171 761">Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom G-BA Dacarbazin (DTIC) festgelegt.</p> <p data-bbox="300 778 1171 873">Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu, da DTIC derzeit als Referenzzytostatikum in der Behandlung des fortgeschrittenen MM gelten kann (1;10).</p> <p data-bbox="300 890 1171 1192">Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt neben Daten zum Vergleich von IPI und DTIC auch Daten vor zum Vergleich von IPI und Vemurafenib (VEM). Diese waren ursprünglich nicht vom IQWiG berücksichtigt worden, da VEM zunächst nicht als ZVT festgelegt war. Inzwischen hat der G-BA das IQWiG jedoch mit der Bewertung des indirekten Vergleichs von IPI gegenüber VEM beauftragt, insbesondere auch unter gesonderter Betrachtung der Patientengruppe mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom.</p> <p data-bbox="300 1209 1171 1383">VEM besitzt zwar eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem MM. Allerdings ist die Zulassung beschränkt auf MM mit BRAF-V600-Mutation (8). Für die Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600-mutiertem MM wäre VEM durchaus als ZVT geeignet; allerdings legt der pU für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4B, Seite 48	IPI keine entsprechenden Daten für diese Subgruppe vor. Da der BRAF-Status einen prognostischen Einfluss besitzt (11;12), ist aber für einen Vergleich von IPI mit VEM eine Subgruppenanalyse für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem MM erforderlich.	
Dossier Modul 4B, Seite 40 IQWiG Dossier- bewertung, Seite 30	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU legt keine direkt vergleichenden Daten vor zu IPI versus DTIC, sondern einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich.</p> <p>Hinsichtlich der mit IPI behandelten Population schließt er sechs zulassungsrelevante Studien ein: drei randomisierte, doppelblinde Studien (CA184-004, CA184-022, MDX010-20), eine randomisierte, offene Studie (MDX010-08) sowie zwei retrospektive Beobachtungsstudien (CA184-332, CA184-338).</p> <p>Hinsichtlich der mit DTIC behandelten Patienten wird der DTIC-Arm der Studie CA184-024 (Vergleich von IPI in nicht zugelassener Dosierung + DTIC versus DTIC-Monotherapie) eingeschlossen. Obwohl bei einem indirekten Vergleich die gesamte Evidenz zu einem Wirkstoff berücksichtigt werden soll, wurden weitere Studien zu DTIC nicht einbezogen. Nach Einschätzung des IQWiG wurde keine entsprechende systematische Recherche über die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von DTIC in der palliativen Therapie des MM durchgeführt. Nach der Dossierbewertung des IQWiG hat dieser Faktor dennoch eher nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, Seiten 40–43; IQWiG Dossier- bewertung, Seite 9	<p>zu einer (weiteren) Effektüberschätzung zugunsten IPI hinsichtlich des Gesamtüberlebens geführt.</p> <p>Da zwischen den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien deutliche, klinisch relevante Unterschiede bestehen, verwendet der pU zur Verringerung des Einflusses von Confoundern ein Matching nach Propensity-Score-Klassen, in die verschiedene prognostische Faktoren einfließen.</p> <p>Der pU legt außerdem einen indirekten Vergleich zu IPI und <u>VEM</u> vor, in welchen neben den erwähnten Studien zu IPI auch Daten eingingen aus der BRIM-3-Studie (13) zu VEM. Zu diesem indirekten Vergleich wird Stellung genommen im Anschluss an die detaillierten Ausführungen zum Vergleich von IPI und DTIC.</p>	
Dossier Modul 4B, Seiten 88–92, Ta- belle 4-16; IQWiG Dossier- bewertung, Seiten	<p>Design der eingeschlossenen Studien</p> <p>Ipilimumab</p> <p>CA184-004: Es handelt sich um eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von IPI 3 mg/kg KG (Körpergewicht) und IPI 10 mg/kg KG. Es wurden 82 Patienten eingeschlossen. Unklar bleibt allerdings, ob es sich um chemotherapeutisch vorbehandelte oder nicht-vorbehandelte bzw. um eine diesbezüglich gemischte Gruppe handelt (14) (Modul 4B, Seite 88). Primärer Endpunkt war die Identifizierung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10–11, Tabelle 3	<p>von potenziell prädiktiven Markern für Ansprechen und Toxizität. Aus dieser Studie konnten nur 17 Patienten für den IPI-Arm des indirekten Vergleichs herangezogen werden.</p> <p>CA184-022: Es handelt sich um eine multizentrische, dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie, in der verschiedene Dosierungen von IPI zum Einsatz kamen: 0,3 mg/kg KG; 3 mg/kg KG; 10 mg/kg KG. Eingeschlossen wurden 227 vorbehandelte Patienten (15). Primärer Endpunkt war das beste objektive Ansprechen. Für die vorliegende Analyse konnten Daten von nur 8 Patienten ausgewertet werden.</p> <p>MDX010-20: Es handelt sich um eine multizentrische (125 Zentren), dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie. In dieser wurde IPI 3 mg/kg KG Monotherapie mit IPI 3 mg/kg KG + Glycoprotein100 sowie Glycoprotein100 Monotherapie verglichen. Diese Studie war die für die primäre Zulassung (16) relevante Studie und umfasste 676 vorbehandelte Patienten. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Von den ursprünglich 676 Patienten konnten für den vorgelegten indirekten Vergleich nur 13 ausgewertet werden.</p> <p>MDX010-08: Es handelt sich um eine multizentrische, zweiarmlige, randomisierte, offene Studie, in der die Monotherapie mit IPI 3 mg/kg KG mit einer Kombination von IPI 3 mg/kg KG + DTIC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden 72 Patienten. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate. Für den vorgeleg-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten indirekten Vergleich wurden Daten von 40 Patienten ausgewertet.</p> <p>CA184-332: Es handelt sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten von 61 nicht vorbehandelten Patienten ausgewertet wurden. Die Studie hatte folgende Endpunkte: „Beschreibung der demografischen und klinischen Charakteristika erwachsener Patienten, UEs (unerwünschtes Ereignis; Anmerkung AkdÄ), Behandlungsinformationen, OS (Gesamtüberleben; Anmerkung AkdÄ), bestes objektives Ansprechen (BORR), ...“. Alle 61 Patienten wurden in den indirekten Vergleich eingeschlossen.</p> <p>CA184-338: Es handelt sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie. Es wurden Daten von 120 nicht vorbehandelten Patienten ausgewertet. Diese Studie hatte folgende Endpunkte: „Beschreibung der demografischen und klinischen Charakteristika erwachsener Patienten, UEs, SUEs (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Anmerkung AkdÄ), irUEs (im Zusammenhang mit dem Immunsystem stehendes unerwünschtes Ereignis; Anmerkung AkdÄ), Behandlungsinformationen, OS, bestes objektives Ansprechen, ...“. Alle 120 Patienten konnten in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden.</p> <p>Dacarbazin</p> <p>CA184-024: Es handelt sich um eine multizentrische (111 Zen-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tren), zweiarmige, randomisierte, doppelblinde Studie, in der IPI 10 mg/kg KG + DTIC mit DTIC-Monotherapie verglichen wurde. Diese Studie war die für die Zulassungserweiterung von IPI als Erstlinientherapie relevante Studie (17). Eingeschlossen wurden 502 Patienten. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Für den vorgelegten indirekten Vergleich wurden die Daten der 252 Patienten im DTIC-Arm verwendet.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, Seite 8</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 28–29</p>	<p><u>Population</u></p> <p>Das IQWiG bewertet als Fragestellung den Zusatznutzen von IPI im Vergleich zu DTIC bei Patienten mit fortgeschrittenem MM, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. Eine Unklarheit ergibt sich daraus, dass vom pU aus den Studien chemotherapienaive Patienten selektiert wurden. Die Patienten waren aber offenbar dennoch zum Teil (genaue Angaben fehlen) wegen ihres fortgeschrittenen MM mit α-Interferon (α-IFN) und/oder Interleukin-2 (IL-2) vorbehandelt.</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG können chemotherapienaive Patienten (im Folgenden nur als „nicht-vorbehandelt“ bezeichnet) dennoch als annähernd adäquate Vergleichsgruppe für die bei dieser Fragestellung relevante Patientenpopulation angesehen werden.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dieser Auffassung <u>nicht</u> an. Aus Sicht der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4B, Seite 114</p> <p>Dossier Modul 4B, Seite 113; IQWiG Dossierbewertung, Seiten 11–12 + Seite 10, Tabelle 3</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seite 12</p>	<p>AkdÄ ist auch eine Immuntherapie mit α-IFN oder hochdosiertem IL-2 als „Vorbehandlung“ anzusehen.</p> <p>In den nicht-adjustierten indirekten Vergleich gingen Daten von nicht-vorbehandelten Patienten im fortgeschrittenen Stadium des MM ein. In der vorliegenden Analyse wurden keine Patienten mit Hirnmetastasen einbezogen.</p> <p>Gemäß Modul 4B umfasst der komplette Datensatz 511 Patienten (IPI: n = 259; DTIC: n = 252). Dabei ist zu beachten, dass hinsichtlich der mit IPI behandelten Patienten von diesen 259 Patienten nur 38 aus randomisierten, doppelblinden Studien, 40 aus einer randomisierten, offenen Studie und die überwiegende Mehrheit – 181 Patienten – aus retrospektiven Studien stammen. Die letztgenannten Studien sind hinsichtlich ihrer Methodik und Ergebnisqualität deutlich kritischer zu bewerten.</p> <p>Hinsichtlich der mit IPI behandelten Patienten werden wegen fehlender Daten 75 Patienten und wegen vorliegender Hirnmetastasen 29 Patienten ausgeschlossen. Hinsichtlich der mit DTIC behandelten Patienten werden insgesamt nur zwei Patienten (wegen fehlender Werte) aus der Analyse ausgeschlossen. Wie sich dieses Ungleichgewicht auf die Auswertung der Daten durch den pU auswirkt, bleibt unklar. Der finale Datensatz umfasst somit 405 Patienten.</p> <p>Wie vom IQWiG ausgeführt, liefert „eine Analyse, bei der nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>alle Patienten einer Studie in der Auswertung berücksichtigt werden, [...] Effektschätzer, die potenziell verzerrt sind und dadurch ggf. nicht mehr interpretierbar sein können. Dies ist insbesondere dann möglich, wenn die fehlenden Werte nicht durch einen Zufallsmechanismus zustande kommen. Ein Hinweis darauf bietet sich, wenn sich der Anteil nicht berücksichtigter Patienten in den zu vergleichenden Gruppen deutlich voneinander unterscheidet.“ Genau dies ist aber hier eindeutig der Fall.</p> <p>Nachträglich informierte der pU die AkdÄ darüber, dass irrtümlich nicht alle auswertbaren Patienten in die Analyse einbezogen worden waren (18). Nach Angaben des pU könnten zusätzlich 53 Patienten aus den Phase-II-/III-Studien einbezogen werden. Für die retrospektiven Studien würden jetzt Daten zu insg. 432 Patienten vorliegen.</p> <p>Die Analyse der vom pU nachträglich einbezogenen Patienten ist zum Zeitpunkt dieser schriftlichen Stellungnahme der AkdÄ noch nicht abgeschlossen und ergibt zudem keine relevanten zusätzlichen Informationen zur Bewertung des Zusatznutzens. Auch ändert sich hierdurch nichts an der grundsätzlichen Kritik am durchgeführten, nicht-adjustierten indirekten Vergleich (s. u.). Die AkdÄ bezieht sich daher im Weiteren nur auf die Daten aus dem Modul 4B.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, Seite 52; IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 10–11, Tabelle 3	<p><u>Intervention</u></p> <p>Die zulassungskonforme Anwendung von IPI sieht ein „Induktionsregime“ mit 3 mg/kg KG intravenös über 90 Minuten alle drei Wochen für insgesamt vier Dosen vor (7). Diese Art der Anwendung kam jedoch nicht in allen Studien zum Einsatz:</p> <p>In der Studie MDX010-08 erfolgte die Applikation in vierwöchigen Abständen. In den Studien CA184-004 und CA184-022 folgte eine (nicht zugelassene) Erhaltungstherapie im Anschluss an die Induktionsphase. Für die beiden retrospektiven Beobachtungsstudien (CA184-332 und CA184-338) sind weder die Behandlungsintervalle noch die gesamte Behandlungsdauer mit IPI bekannt. Für diese Patienten (181 von 259 des Vergleichs des pU) bleibt somit unklar, ob sie überhaupt adäquat behandelt wurden.</p> <p>DTIC wird zulassungskonform beim MM entweder in einer Dosierung von 200–250 mg/m² als intravenöse Injektion oder Kurzinfusion über fünf Tage alle drei Wochen verabreicht oder als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 850 mg/m² am ersten Tag, ebenfalls in dreiwöchigen Abständen. Die Behandlungsdauer richtet sich individuell nach Art und Stadium der Grunderkrankung sowie nach Ansprechen und UAW (5).</p> <p>DTIC wurde in der Studie CA184-024 in einer Dosierung von 850 mg/m² in dreiwöchigen Abständen von Woche 1 bis Woche</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	22 verabreicht (Induktionsphase) (17). Patienten, die auf DTIC ansprachen und keine ernsten Nebenwirkungen aufwiesen, konnten ab Woche 24 eine Erhaltungstherapie mit DTIC 850 mg/m ² alle 12 Wochen erhalten (19). DTIC wurde somit bis Woche 22 zulassungskonform angewendet, während in der Erhaltungsphase nicht zugelassene Dosierintervalle gewählt wurden.	
Dossier Modul 4B, Seiten 122–139, 142–151; IQWiG Dossier- bewertung, Seite 12 Dossier Modul 4B, Seiten 139–140	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Der pU legt Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse vor. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass diese als patientenrelevant zu betrachten sind.</p> <p>Für den Endpunkt Morbidität werden keine Daten vorgelegt. Der pU begründet dies damit, dass im Anwendungsgebiet eine operationalisierte Erhebung dieses Endpunkts in klinischen Studien nicht etabliert sei. Dies stimmt jedoch nicht, da es den Melanom-spezifischen Fragebogen FACT-M seit spätestens 2011 gibt, der Melanom-spezifische „Patient-Reported Outcomes“ (PROs) erhebt (20).</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Wegen fehlender Daten bzw. Vorhandensein von Hirnmetastasen konnten von den ursprünglich 259 Patienten, die mit IPI behandelt wurden, für den Endpunkt Gesamtüberleben nur 155</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, Seite 13</p> <p>Dossier Modul 4B, Seite 132, Abbildung 4–40; Dossier Modul 4B, Seite 135</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seiten 14–15, Tabellen 5, 6</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seite 16</p>	<p>(ca. 60 %) der Patienten einbezogen werden. Hinsichtlich der mit DTIC behandelten Patienten hingegen wurden mit 250 von ursprünglich 252 Patienten über 99 % in die Analyse einbezogen.</p> <p>Der pU stellt die Daten dar zur medianen Überlebenszeit sowohl für die Einzelstudien als auch gepoolt und in Propensity-Score-Klassen eingeteilt. Die mediane Überlebenszeit beträgt nach dieser Auswertung unter IPI bis zu 29 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 18 bis „nicht bekannt“) in der Propensity-Score-Klasse 3. Unter DTIC betrug die mediane Überlebenszeit in der gleichen Klasse 12 Monate (95 % CI 9–18). In seiner nach Propensity-Score stratifizierten Analyse berechnet der pU eine Hazard Ratio für IPI versus DTIC von 0,48 (95 % CI 0,37–0,64).</p> <p>Das IQWiG beurteilt die Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben als deutlich zugunsten von IPI verzerrt und stellt anschaulich die Auswirkungen dieser Verzerrung dar.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.</p> <p>Auch die vorgelegten Daten zum Langzeitüberleben sind aus Sicht des IQWiG nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von IPI zu belegen. Gerade im hinteren Bereich der Kaplan-Meier-Kurve – Patienten mit längerer Beobachtungsdauer – ist die Zahl der Patienten unter Risiko sehr gering, sodass die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit hier sehr unsicher ist. Aus Sicht der AkdÄ kann die Kaplan-Meier-Schätzung keineswegs als Ar-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4B, Seite 131, Abbildung 7</p> <p>Dossier Modul 4B, Seite 154</p>	<p>gument für den angeblich gesicherten Nutzen hinsichtlich Langzeitüberleben nach Behandlung mit IPI verwendet werden – unabhängig von der Qualität und Validität der angewandten Vergleichsverfahren.</p> <p>Darüber hinaus ist anhand der vorgelegten, allerdings nicht systematisch recherchierten Daten zu DTIC keineswegs auszuschließen, dass auch unter DTIC mehrjährige Verläufe vorkommen können. Ein Hinweis auf derartige Verläufe unter DTIC ergibt sich z. B. aus einer Studie zum Vergleich von DHA-Paclitaxel und DTIC (1000 mg/kg KG alle drei Wochen) (21). Ferner lässt sich ein solcher Schluss ziehen aus den Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben unter IPI 3 mg/kg KG im Vergleich zu DTIC im Modul 4B. Ein Vergleich zwischen beiden Wirkstoffen ist anhand der vorgelegten Daten des pU nicht möglich. Um einen validen Vergleich zu ermöglichen, sind direkt vergleichende „Head-to-head“-Studien zwischen IPI und DTIC erforderlich.</p> <p>Insgesamt sind die vom pU erhobenen Ergebnisse wegen der methodisch hohen Ergebnisunsicherheit nicht verwertbar. Hinweise für eine „dramatische“ Reduktion der Mortalität, wie vom pU unter IPI versus DTIC beansprucht, lassen sich aus den Daten des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nicht ableiten – weder mit noch ohne Matching-Verfahren mit dem Propensity Score.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4B, Seiten 123–124</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seiten 16–17</p> <p>Dossier Modul 4B, Seiten 149–150, Tabelle 4-52</p>	<p>Auch der pU selbst schätzt das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch ein.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur in den Studien CA184-022, MDX010-20 und CA184-024 untersucht. Hinsichtlich der mit IPI behandelten Patienten sind Daten nur für insgesamt 14 Patienten vorhanden und hinsichtlich der mit DTIC behandelten Patienten nur für 144–147 Patienten. Das IQWiG kommt zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht verwertbar sind – wegen der kleinen Fallzahl und wegen der Tatsache, dass es sich um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich handelt.</p> <p>Die AkdÄ teilt diese Auffassung. Die vom pU dargestellten Ergebnisse sind nicht verwertbar, da nur für einen geringen (und für IPI und DTIC deutlich unterschiedlichen) Anteil von Patienten hierfür Daten verfügbar waren.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Die vom pU dargestellten Ergebnisse sind nicht verwertbar, da nur für einen geringen Anteil der Patienten mit IPI (n = 78) Daten verfügbar waren, dagegen für einen deutlich größeren bei den Patienten mit DTIC (n = 250). Nach Berücksichtigung von Confoundern mittels Propensity Score blieben nur noch Daten von 25 Patienten zur Bewertung der UE unter IPI.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 17	Die AkdÄ stimmt daher der Einschätzung des IQWiG zu, dass auch die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nicht verwertbar sind.	
	<p><u>Kritikpunkte am indirekten Vergleich</u></p> <p>Es handelt sich bei dem vom pU vorgelegten Vergleich um einen nicht-adjustierten („naiven“) indirekten Vergleich, d. h. die Ergebnisse der mit IPI und DTIC behandelten Patientenpopulationen werden <u>nicht</u> über einen gemeinsamen oder über mehrere seriell angeordnete Brückenkomparatoren miteinander verglichen. Solche naiven indirekten Vergleiche gelten als nicht ausreichend ergebnissicher und werden für vergleichende Aussagen zu Nutzen und Schaden aus methodischen Gründen als nicht akzeptabel angesehen (22;23).</p> <p>Das Hauptproblem nicht-adjustierter indirekter Vergleiche ist, dass sich allein schon die Charakteristika der für den Vergleich herangezogenen Patientenkollektive in nicht kalkulierbarer Weise unterscheiden können (keine Randomisierung; kein Vergleich über einen oder ggfs. auch mehrere gemeinsame Brückenkomparatoren, gegen den beide Interventionen randomisiert geprüft wurden). Deshalb führt der pU mithilfe des Propensity Scores für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, Seite 18	die Patienten ein Matching-Verfahren durch, das eine Berücksichtigung der prognostisch wichtigen Faktoren in den beiden Behandlungskollektiven erlauben soll. Dieser Ansatz ist jedoch nicht geeignet, die Ergebnissicherheit eines adjustierten indirekten Vergleichs zu erreichen, in dem die Randomisierung der betrachteten Studien erhalten bleibt. Ein solches Matching bleibt immer nur ein Versuch, wichtige Prognosefaktoren in den heterogenen Kollektiven anzugleichen. Unbekannte und/oder nicht erhobene Prognosefaktoren („Drittvariablen“) können dabei naturgemäß nicht berücksichtigt werden. Anders als bei adjustierten indirekten Vergleichen – beispielsweise über einen gemeinsamen Brückenkomparator, mit dem die infrage stehenden Interventionen jeweils randomisiert verglichen wurden – lässt sich eine Ähnlichkeitsannahme auch unter Zuhilfenahme von Matching-Verfahren nicht ausreichend begründen.	
IQWiG Dossierbewertung, Seiten 12–15, Tabellen 5, 6	Wie in der IQWiG-Dossierbewertung dargelegt wird, hat offenbar die Anwendung des Propensity Scores zum Matching die Ergebnisse erheblich zugunsten von IPI verzerrt: Wegen fehlender Daten und wegen Vorhandensein von Hirnmetastasen wurden in dem mit IPI behandelten Kollektiv 104 Patienten (40 %) ausgeschlossen, dagegen in dem mit DTIC behandelten Kollektiv nur zwei. Die Folge davon war, dass das Überleben nach dem Matching in allen Prognose-Strata bei den IPI-Patienten deutlich zunahm, bei den DTIC-Patienten dagegen identisch blieb. Offenbar fand also für IPI ein selektiver Ausschluss von Patienten	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, Seite 15	<p>mit schlechter Prognose statt, nicht dagegen für DTIC. Die Anwendung des Propensity Scores hat somit letztlich zu einer systematischen Verzerrung zugunsten von IPI geführt. Die Ergebnisse der Metaanalyse für den Vergleich des pU zwischen IPI und DTIC mit einer HR von 0,48 (95 % CI 0,37–0,64) für die Mortalität sind somit definitiv nicht verwertbar.</p> <p>In die Propensity-Score-Analyse werden sieben Variablen einbezogen, was angesichts der insgesamt kleinen Fallzahl dieser Analyse die Stabilität der Propensity-Score-Vorhersage infrage stellt. In den einzelnen Propensity-Score-Klassen sind zudem die Fallzahlen extrem niedrig, sodass eine Verzerrung auf dieser Ebene nicht auszuschließen ist.</p> <p>Die Verwendung historischer Vergleiche hat grundsätzlich ein noch höheres Verzerrungspotenzial als indirekte Vergleiche. Therapievergleiche mittels Matching nach Propensity Score können nur akzeptiert werden, wenn die Unterschiede in den Behandlungseffekten sehr groß sind. Dies war – wie auch vom IQWiG dargelegt – hier nicht der Fall.</p> <p>Nur der kleinere Teil der mit IPI behandelten, eingeschlossenen Patienten (n = 78) stammt aus RCTs; der größte Teil (n = 181) stammt aus retrospektiven Studien. Eine retrospektive Rekrutierung unterliegt jedoch dem Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine mögliche Selektion. Zudem lassen retrospektive Studien naturgemäß nur Analysen zu solchen Endpunk-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten zu, die ausreichend sicher und systematisch (in der Routine) erfasst wurden. Für Todesfälle mag dies gelten, für andere patientenrelevante Ereignisse, unerwünschte Ereignisse und die PROs sehr wahrscheinlich aber nicht. Vermutlich waren die Basischarakteristika der Patienten, die für das Matching mit Hilfe des Propensity Scores von Bedeutung waren, gerade bei diesen retrospektiven Studien nicht ausreichend zu ermitteln, was dann die hohe Ausschlussrate an Patienten für die finalen Analysen zur Folge hatte.</p> <p>Das Ausmaß der Verzerrung ist schwer abzuschätzen. Es ist davon auszugehen, dass bei ausschließlicher Betrachtung von prospektiven Studien die Fallzahl zu klein gewesen wäre, um signifikante Ergebnisse zu liefern.</p>	
Dossier Modul 4B, Seiten 166–180; IQWiG Addendum zu A13-44, Seite 3	<p><u>Indirekter Vergleich von Ipilimumab und Vemurafenib</u></p> <p>Der pU legt hier Daten vor zu einem indirekten Vergleich über den Brückenkomparator DTIC. Da direkt vergleichende Daten von IPI und DTIC fehlen, wendet der pU hinsichtlich der mit IPI behandelten Patienten hier ebenfalls einen indirekten Vergleich an. Es handelt sich dabei um den bereits oben geschilderten nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit erheblicher Ergebnisunsicherheit.</p> <p>Hinsichtlich der mit VEM behandelten Patienten legt der pU Daten der BRIM-3-Studie (13) vor. Es handelt sich hierbei um eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Addendum zu A13-44, Seite 4	<p>randomisierte, offene, zweiarmlige Studie an 672 Patienten zum Vergleich von VEM mit DTIC.</p> <p>Die AkdÄ stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass der oben ausführlich diskutierte, nicht-adjustierte indirekte Vergleich auf Grund methodischer Schwächen und resultierender Ergebnisunsicherheit als Ausgangspunkt für einen weiteren, daran anschließenden indirekten Vergleich nicht geeignet ist. Ein Zusatznutzen gegenüber VEM, das nur bei einer Subgruppe der Patienten zugelassen ist, die hinsichtlich IPI in den indirekten Vergleich einbezogen wurden, ist aus Sicht der AkdÄ nicht belegt. Um einen Zusatznutzen von IPI gegenüber VEM bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem MM darzustellen, sind direkt vergleichende Studien von IPI und VEM an dieser Population zu fordern.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 17	<p><u>Schadenspotenzial</u></p> <p>Wie vom IQWiG dargestellt, lassen die vorgelegten Daten keine validen Rückschlüsse auf das Schadenspotenzial von IPI im Vergleich zu DTIC zu. Ursächlich hierfür ist vor allem die niedrige Fallzahl der für IPI einbezogenen Patienten.</p> <p>Zugleich besitzt IPI eine nicht unerhebliche Toxizität: In der für die Erstzulassung relevanten Studie MDX010-20 unterschieden sich UEs, SUEs (schweres unerwünschtes Ereignis) sowie UEs eines Schweregrades ≥ 3 nicht signifikant zwischen IPI 3 mg/kg</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>KG und Placebo. Zu beobachten waren allerdings signifikant mehr immunvermittelte UEs (58,9 % vs. 31,8 %), immunvermittelte UEs eines Schweregrades ≥ 3 (12,7 % vs. 3,0 %) und Behandlungsabbrüche auf Grund von immunvermittelten UEs (6,5 % vs. 0,8 %) ((24), Seite 24, Tabelle 12).</p> <p>In der für die aktuelle Indikationsausweitung zulassungsrelevanten Studie CA184-024 (IPI 10 mg/kg KG + DTIC vs. DTIC-Monotherapie) wiesen 56,3 % der Patienten im IPI + DTIC-Arm UEs vom Schweregrad 3 oder 4 auf, verglichen mit 27,5 % unter DTIC-Monotherapie. Bei 46,2 % vs. 18,3 % führten UEs jeweils zum Behandlungsabbruch ((17), Seite 64, Tabelle 20). Immunvermittelte UEs traten bei 75,7 % unter IPI + DTIC auf, verglichen mit 30,7 % unter DTIC-Monotherapie. Schweregrad 3 oder 4 war bei 37,2 % der Patienten unter der Kombinationsbehandlung zu beobachten, bei 2,0 % unter DTIC ((17), Seite 49, Tabelle 22). Überwiegend sind Darm, Haut und Leber von derartigen UEs betroffen ((17), Seite 49, Tabelle 22).</p> <p>In allen Studien waren die häufigsten SUEs Diarrhoe und Colitis ((16), Seite 54).</p> <p>In einer retrospektiven, kasuistischen Auswertung (25) von Daten von 752 Patienten unter IPI-Behandlung wird über eine Reihe seltener, jedoch teilweise schwerwiegender und fataler UEs (z. B. Darmperforationen, Autoimmunhepatitis, Hypophysitis und andere das ZNS betreffende UEs) unter verschiedenen Dosie-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>rungen berichtet. Etwa 10 % der hiervon betroffenen Patienten trugen einen dauerhaften Schaden davon.</p> <p>Insgesamt wird somit aus Sicht der AkdÄ die Toxizität von IPI durch den vom pU postulierten Vorteil in der Wirksamkeit nicht aufgewogen.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ lässt sich wegen erheblicher methodischer Schwächen aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen ableiten. Die beiden nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für IPI mit der ZVT DTIC bzw. VEM sind nicht geeignet, einen überzeugenden Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von IPI zu liefern.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten MM gibt es jedoch kaum medikamentöse Alternativen: VEM und Dabrafenib besitzen eine eingeschränkte Zulassung (BRAF-V600-Mutation), sodass letztlich nur DTIC uneingeschränkt zugelassen ist. Dieses Zytostatikum ist aber nur begrenzt wirksam (1). Aus <u>klinischer Sicht</u> könnte man, auch aufgrund der Ergebnisse der Studie MDX010-20 (26;27) evtl. eine Überlegenheit für IPI gegenüber DTIC hinsichtlich Wirksamkeit vermuten. In dieser Studie wird u. a. über hohe, aus der klinischen Tätigkeit bislang nicht bekannte Ein- und Zweijahresüberlebensraten berichtet. <u>Allerdings ist zum Nachweis eines Zusatznutzens unbedingt ein</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>methodisch valider, direkter Vergleich zwischen IPI und DTIC notwendig.</u></p> <p>Selbst wenn sich dann in der Wirksamkeit eine Überlegenheit von IPI abzeichnet, stünde dem jedoch das erhebliche Schadenspotenzial von IPI gegenüber, das derzeit noch nicht endgültig eingeschätzt werden kann.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich derzeit insgesamt kein Zusatznutzen für Ipilimumab gegenüber der ZVT Dacarbazin oder gegenüber Vemurafenib.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Malignes Melanom - S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. AWMF-Registriernummer: 032-024OL. Version 1.1, Stand: Februar 2013.
2. Kraywinkel K, Bertz J, Laudi A, Wolf U: Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. GBE kompakt 2012; 3 (4).
3. Robert-Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. Berlin. 9. Ausgabe, 2013.

4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformaton "Tafinlar[®] 50 mg Hartkapseln, Tafinlar[®] 75 mg Hartkapseln". Stand: August 2013.
5. Lipomed GmbH: Fachinformation "Dacarbazin Lipomed, 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung" "Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung". Stand: April 2010.
6. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH: Fachinformation "Cecenu[®] 40 mg Kapsel". Stand: September 2012.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Yervoy[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Dezember 2013.
8. Roche Pharma AG: Fachinformation "Zelboraf[®] 240 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2013.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Yervoy[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juli 2011.
10. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al.: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii86-vii91.
11. Picard M, Pham DN, D'Incan M et al.: Is BRAF a prognostic factor in stage III skin melanoma? A retrospective study of 72 patients after positive sentinel lymph node dissection. *Br J Dermatol* 2014; Epub ahead of print.
12. Nagore E, Requena C, Traves V et al.: Prognostic value of BRAF mutations in localized cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014.
13. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516.
14. Hamid O, Schmidt H, Nissan A et al.: A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med* 2011; 9: 204.
15. Wolchok JD, Neyns B, Linette G et al.: Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 155-164.
16. European Medicines Agency (EMA): Yervoy[®] - Ipilimumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf. EMA/CHMP/557664/2011. Stand: 19. Mai 2011.

17. European Medicines Agency (EMA): Yervoy® - Ipilimumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf. EMA/603930/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0008 ; Stand: 24. Oktober. 2013.
18. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Neugebauer D, Slawik L: Nutzendossier Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet: Korrektur des Datensatzes. Empfänger: Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). E-Mail vom 1. April 2014.
19. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364: 2517-2526.
20. Cormier JN, Askew RL: Assessment of patient-reported outcomes in patients with melanoma. Surg Oncol Clin N Am 2011; 20: 201-213.
21. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R et al.: Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. Ann Oncol 2011; 22: 787-793.
22. Gartlehner G, Moore CG: Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care 2008; 24: 170-177.
23. Schöttker B, Lümann D, Boukhemair D, Raspe H: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf. HTA-Bericht 88; Köln: DIMDI, 2009.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014_Ipilimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. Köln, Auftrag: A12-07, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 130, Stand: 27. April. 2012.
25. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C et al.: The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. PLoS One 2013; 8: e53745.
26. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ipilimumab (Yervoy®): Modul 4 A - Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-105/2012-01-30_Modul4A_Ipilimumab.pdf. Stand: 30. Januar. 2012.
27. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711-723.