

IQWiG-Berichte – Nr. 626

Ipilimumab (Melanom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-12
Version: 1.0
Stand: 09.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ipilimumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.02.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-12

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Susanne Haag
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Ipilimumab, Melanom, Adoleszent, Nutzenbewertung

Keywords: Ipilimumab, Melanoma, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	10
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	11
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	11
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)	11
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	11
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	13
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	15
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	17
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	17
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	17

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	19
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	19
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	19
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
3	Kosten der Therapie	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....	26
3.2.1	Behandlungsdauer	27
3.2.2	Verbrauch	27
3.2.3	Kosten.....	27
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	28
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6	Versorgungsanteile	28
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	28
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	30
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	30
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	30
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
5	Literatur	35
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 3: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ipilimumab.....	6
Tabelle 4: Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 5: Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	30
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ZDO	Zentrum für Dermatookologie Tübingen
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZRMM	Zentralregister Malignes Melanom

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ipilimumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der

Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 C (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ipilimumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Jugendlichen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ab einem Alter von 12 Jahren und älter.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes und stimmt damit mit der Festlegung des G-BA überein. In seiner weiteren Beschreibung führt der pU aus, dass seiner Auffassung nach alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel auch zur Behandlung jugendlicher Patientinnen und Patienten zum Einsatz und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasse gemäß pU die nachfolgend genannten Arzneimittel(kombinationen): Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie Nivolumab + Ipilimumab, Cobimetinib + Vemurafenib und Trametinib + Dabrafenib.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die jugendliche Zielpopulation liegen keine direkt vergleichenden Daten zu Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Ableitung des Zusatznutzens versucht der pU daher, die Ergebnisse einer Ipilimumab-Studie bei Erwachsenen (Studie CA184-169) auf die Zielpopulation der Jugendlichen zu übertragen. Für die Jugendlichen zieht er die einarmige Ipilimumab-Studie CA184-178 heran.

Bei der Studie CA184-169 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie zum Vergleich von 2 verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg Körpergewicht [KG] und 10 mg/kg KG). In die Studie wurden Erwachsene mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV eingeschlossen. Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Ipilimumab bei Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder

metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV. Es wurden insgesamt 12 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren mit Ipilimumab behandelt; 8 davon erhielten Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG und 4 wurden mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG behandelt.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Jugendlichen nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

- Für die Übertragung des Zusatznutzens auf Jugendliche wäre es notwendig, dass Studien an Erwachsenen vergleichende Daten zwischen Ipilimumab (3 mg/kg KG) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche (Therapie nach Maßgabe des Arztes) liefern, aus denen sich ein Zusatznutzen von Ipilimumab für Erwachsene ergibt. Der pU interpretiert die zweckmäßige Vergleichstherapie dahin gehend, dass sie alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel, wie beispielsweise Dabrafenib, Nivolumab oder Pembrolizumab, umfasst. Der pU legt jedoch keine Daten für Ipilimumab im Vergleich zu diesen Wirkstoffen bei Erwachsenen vor, sondern zieht zur Übertragung von Ergebnissen ausschließlich die Studie CA184-169 zum Vergleich 2 verschiedener Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG versus 10 mg/kg KG) heran. Auf Basis der Studie CA184-169 lässt sich wegen der fehlenden vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen von Ipilimumab für erwachsene Patientinnen und Patienten ableiten. Eine nachfolgende Übertragung der vorgelegten Evidenz aus der Studie CA184-169 zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen ist daher auch nicht möglich.
- Aus Sicht des pU liegt mit der Studie CA184-169 bereits 1 adäquate Erwachsenenstudie für die Übertragung von Studienergebnissen vor, weswegen er nicht nach weiteren, potenziell relevanten Studien mit Erwachsenen sucht. Dieses Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Auch für eine Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche ist eine vollständige Aufbereitung vorhandener Evidenz notwendig. Die Beschränkung auf 1 Erwachsenenstudie ist insbesondere nicht nachvollziehbar, da auch die EMA im Zulassungsverfahren weitere Studien zur Übertragung von Ergebnissen herangezogen hat. Da der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auch dahin gehend interpretiert, dass alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen, wäre auch eine Suche nach entsprechenden direkt vergleichenden Erwachsenenstudien folgerichtig gewesen. Entsprechende Studien sind auch aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt. Exemplarisch seien hier die Studie KEYNOTE 006 zum Vergleich von Pembrolizumab 10 mg/kg KG versus Ipilimumab 3 mg/kg KG (siehe Dossierbewertung A15-33) oder die Studie CA209-067 zum Vergleich

von Nivolumab 3 mg/kg KG versus Ipilimumab 3 mg/kg KG genannt (siehe Dossierbewertungen A15-27 sowie das dazugehörige Addendum A15-50). Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese (und gegebenenfalls weitere) Erwachsenenstudien, die einen direkten Vergleich zwischen Ipilimumab und den von ihm definierten Vergleichstherapien bei Erwachsenen untersuchen, für eine Übertragung von Studienergebnissen nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ist die Umsetzung der Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche des pU zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vom pU vorgelegte Erwachsenenstudie CA184-169 liefert keine Ergebnisse zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehungsweise der vom pU darunter verstandenen Therapieoptionen. Zudem berücksichtigt der pU für die Übertragung von Studienergebnissen weitere Erwachsenenstudien nicht, die Ipilimumab mit der nach seiner Auffassung geeigneten Vergleichstherapie (zum Beispiel Pembrolizumab) vergleichen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ipilimumab.

Tabelle 2: Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche (im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren) mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Jugendlichen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ab einem Alter von 12 Jahren und älter.

Tabelle 3 zeigt die zu bewertende Indikation und die vom G-BA hierzu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ipilimumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Jugendliche (im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren) mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	Therapie nach Maßgabe des Arztes
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes und stimmt damit mit der Festlegung des G-BA überein. In seiner weiteren Beschreibung führt der pU aus, dass seiner Auffassung nach alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel auch zur Behandlung jugendlicher Patientinnen und Patienten zum Einsatz und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasse gemäß pU die nachfolgend genannten Arzneimittel(kombinationen): Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie Nivolumab + Ipilimumab, Cobimetinib + Vemurafenib und Trametinib + Dabrafenib (siehe auch Abschnitt 2.7.1).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ipilimumab (Stand zum 03.01.2018)
- bibliografische Recherchen zu Ipilimumab (letzte Suche am 03.01.2018)
- Suchen in Studienregistern zu Ipilimumab (letzte Suche am 03.01.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ipilimumab (letzte Suche am 22.02.2018)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit Ipilimumab in der jugendlichen Zielpopulation (Jugendliche im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren). Da keine direkt vergleichenden Daten für die jugendliche Zielpopulation vorliegen, zieht der pU mit Verweis auf die EU-Kinderverordnung [3] und das Reflection-Paper der European Medicines Agency (EMA) zur Übertragung von Studiendaten auf Kinder [4] die Möglichkeit der Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche in Betracht. Hierzu versucht der pU, die Ergebnisse einer Ipilimumab-Studie bei Erwachsenen (Studie CA184-169 [5]) auf die Zielpopulation der Jugendlichen zu übertragen. Für die Jugendlichen zieht er die einarmige Ipilimumab-Studie CA184-178 heran [6].

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Jugendlichen nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Ipilimumab-Studie bei Jugendlichen (CA184-178)

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Ipilimumab bei Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV. Es wurden insgesamt 12 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren mit Ipilimumab behandelt; 8 davon erhielten Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) und 4 wurden mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG [7] behandelt¹. Die intravenöse Infusion erfolgte alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen. Eine Behandlung mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderen Gründen fortgesetzt. Die Studie wurde im Juni 2016 auf Empfehlung des Datenkontrollkomitees wegen Rekrutierungsproblemen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in der untersuchten Patientenpopulation und weiterer zur Verfügung stehender alternativer Therapieoptionen (zum Beispiel Programmed Death Ligand-1 [PD-L1]-inhibierende Antikörper) vorzeitig beendet [8].

Vorgehen des pU zur Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten auf die jugendliche Zielpopulation

Für die Übertragung der Ergebnisse erwachsener Patientinnen und Patienten auf die jugendliche Zielpopulation zieht der pU neben der einarmigen Studie CA184-178 an Jugendlichen die Erwachsenenstudie CA184-169 heran. Bei der Studie CA184-169 handelt

¹ Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich a priori geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg KG Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg KG angepasst. Die Jugendlichen, die bereits mit 10 mg/kg KG behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.

sich um eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie zum Vergleich von 2 verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG und 10 mg/kg KG). In die Studie wurden Erwachsene mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV eingeschlossen. Die 727 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, davon 362 in den Arm mit der niedrigen, zugelassenen Ipilimumab-Dosierung (3 mg/kg KG) und 365 in den Arm mit der hohen Ipilimumab-Dosierung (10 mg/kg KG).

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studie an Erwachsenen auf Jugendliche übertragen werden können, da es im vorliegenden Fall eine adäquate Vergleichbarkeit zwischen der Ausgangspopulation (Erwachsene) und der Zielpopulation (Jugendliche) hinsichtlich Wirkmechanismus, Pharmakokinetik, Erkrankungsbild sowie Wirksamkeit und Sicherheit gibt. Der pU verweist zudem darauf, dass die EMA im Zulassungsverfahren ebenfalls einen sogenannten „Evidenztransfer“ herangezogen hat [8].

Unabhängig davon, ob diese vom pU formulierten Voraussetzungen für eine Übertragung von Studienergebnissen ausreichend und auch erfüllt sind, so ist dennoch die konkrete Umsetzung durch den pU im vorliegenden Fall aus folgenden Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab bei Jugendlichen abzuleiten:

- Für die Übertragung des Zusatznutzens auf Jugendliche wäre es notwendig, dass Studien an Erwachsenen vergleichende Daten zwischen Ipilimumab (3 mg/kg KG) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche (Therapie nach Maßgabe des Arztes) liefern, aus denen sich ein Zusatznutzen von Ipilimumab für Erwachsene ergibt. Der pU interpretiert die zweckmäßige Vergleichstherapie dahin gehend, dass sie alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel, wie beispielsweise Dabrafenib, Nivolumab oder Pembrolizumab, umfasst (siehe auch Abschnitt 2.7.1). Der pU legt jedoch keine Daten für Ipilimumab im Vergleich zu diesen Wirkstoffen bei Erwachsenen vor, sondern zieht zur Übertragung von Ergebnissen ausschließlich die Studie CA184-169 zum Vergleich 2 verschiedener Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG versus 10 mg/kg KG) heran. Auf Basis der Studie CA184-169 lässt sich wegen der fehlenden vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen von Ipilimumab für erwachsene Patientinnen und Patienten ableiten. Eine nachfolgende Übertragung der vorgelegten Evidenz aus der Studie CA184-169 zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen ist daher auch nicht möglich.
- Aus Sicht des pU liegt mit der Studie CA184-169 bereits 1 adäquate Erwachsenenstudie für die Übertragung von Studienergebnissen vor, weswegen er nicht nach weiteren, potenziell relevanten Studien mit Erwachsenen sucht (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2). Dieses Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Auch für eine Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche ist eine vollständige Aufbereitung vorhandener Evidenz notwendig. Die Beschränkung auf 1 Erwachsenenstudie ist

insbesondere nicht nachvollziehbar, da auch die EMA im Zulassungsverfahren weitere Studien zur Übertragung von Ergebnissen herangezogen hat ([8], siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2). Da der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auch dahin gehend interpretiert, dass alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen, wäre auch eine Suche nach entsprechenden direkt vergleichenden Erwachsenenstudien folgerichtig gewesen. Entsprechende Studien sind auch aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt. Exemplarisch seien hier die Studie KEYNOTE 006 zum Vergleich von Pembrolizumab 10 mg/kg KG versus Ipilimumab 3 mg/kg KG (siehe Dossierbewertung A15-33 [9]) oder die Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab 3 mg/kg KG versus Ipilimumab 3 mg/kg KG genannt (siehe Dossierbewertungen A15-27 [10] sowie das dazugehörige Addendum A15-50 [11]). Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese (und gegebenenfalls weitere) Erwachsenenstudien, die einen direkten Vergleich zwischen Ipilimumab und den von ihm definierten Vergleichstherapien bei Erwachsenen untersuchen, für eine Übertragung von Studienergebnissen nicht berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 2.7.1).

Zusammenfassend ist die Umsetzung der Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche des pU zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vom pU vorgelegte Erwachsenenstudie CA184-169 liefert keine Ergebnisse zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehungsweise der vom pU darunter verstandenen Therapieoptionen. Zudem berücksichtigt der pU für die Übertragung von Studienergebnissen weitere Erwachsenenstudien nicht, die Ipilimumab mit der nach seiner Auffassung geeigneten Vergleichstherapie (zum Beispiel Pembrolizumab) vergleichen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4: Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche (im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren) mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Ein Zusatznutzen von Ipilimumab bei Jugendlichen (im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren) ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Ipilimumab für Jugendliche einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Ipilimumab bei Jugendlichen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit stimmt der pU bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der Festlegung des G-BA überein.

In seiner weiteren Beschreibung führt der pU aus, dass er dabei grundsätzlich alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel auch bei der Behandlung der Jugendlichen als mögliche Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie ansieht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasse daher gemäß pU die nachfolgend genannten Arzneimittel(kombinationen): Dabrafenib [12], Nivolumab [13], Pembrolizumab [14], Talimogen laherparepvec [15], Trametinib [16], Vemurafenib [17] sowie Nivolumab + Ipilimumab [7,13], Cobimetinib + Vemurafenib [17,18] und Trametinib + Dabrafenib [12,16]. Seine Auslegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet der pU damit, dass für die einzigen für Jugendliche zugelassenen Wirkstoffe Dacarbazin und Lomustin keine Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen vorliegen und diese auch für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen nicht mehr empfohlen würden. Darüber hinaus fänden sich in nationalen Leitlinien keine Therapieempfehlungen explizit für Jugendliche [19,20] und alle für Erwachsene in den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel seien für Jugendliche nicht zugelassen. Dies würde im Versorgungsalltag dazu führen, dass alle für Erwachsene empfohlenen Arzneimittel für Jugendliche patientenindividuell außerhalb des Zulassungsstatus eingesetzt würden und somit grundsätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kämen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Ausführungen des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nicht weiter kommentiert, da der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten vorlegt, auch nicht gegenüber der von ihm definierten Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung und Einschlusskriterien

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Ipilimumab (3 mg/kg KG) alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen bei jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen zu untersuchen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet der pU eine Therapie nach Maßgabe des Arztes und versteht darunter alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel(-kombinationen). Die Bewertung soll hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung legt der pU zunächst Einschlusskriterien zur Identifizierung von RCTs mit Ipilimumab fest (Modul 4 C, Tabelle 4-4). Um jegliche Evidenz für Ipilimumab bei Jugendlichen zu identifizieren, schränkt er die Vergleichstherapie in seinen Einschlusskriterien nicht ein. Da er keine RCTs mit Ipilimumab bei Jugendlichen identifiziert, definiert er Einschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C, Tabelle 4-5) und weitet seine Suche auf Studien jeglichen Studientyps (mit mindestens 2 Patienten) aus. Hierbei verzichtet der pU ebenfalls auf die Festlegung des Kriteriums „Vergleichstherapie“. Den vom pU genannten Einschlusskriterien für die Studien zu Ipilimumab bei Jugendlichen wird gefolgt.

Übertragung von Studienergebnissen zu Ipilimumab von Erwachsenen auf Jugendliche

Bereits bei seinen Ausführungen zur Fragestellung merkt der pU an, dass für das betrachtete Anwendungsgebiet einzig die einarmige Studie CA184-178, die eine Behandlung von Ipilimumab an Jugendlichen untersucht hat, identifiziert wurde. Es sei auch nicht davon auszugehen, dass zukünftig weitere Studien mit Ipilimumab zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zur Verfügung stehen würden. Aus diesem Grund soll die Nutzenbewertung des pU auf Basis einer Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten auf die jugendliche Population erfolgen. Der pU zieht hierfür die Daten der Ipilimumab-Studie bei Erwachsenen (Studie CA184-169) heran. Auf eine Recherche nach weiteren Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten verzichtet der pU (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

Der Ansatz des pU, eine Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche durchzuführen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Jugendlichen nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung der Übertragung nicht geeignet. Dies wird in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen im Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU im Anwendungsgebiet für Jugendliche unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante Studie für die vorliegende Dossierbewertung.

Weitere Untersuchungen

Studien im pädiatrischen Anwendungsgebiet

Der pU hat separate Recherchen nach weiteren Untersuchungen zu Ipilimumab im pädiatrischen Anwendungsgebiet durchgeführt. Eine Informationsbeschaffung zu den vom pU als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen hat er nicht durchgeführt.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU im Anwendungsgebiet für Jugendliche unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Ipilimumab durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienregister

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Ipilimumab durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Bei der Studienselektion schließt der pU die einarmige Studie „Expanded Access Program Italy“ zu Ipilimumab (3 mg/kg KG) aus seiner Studienliste aus. Er begründet dies damit, dass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse vorlagen. Dies widerspricht jedoch der Tatsache, dass der pU nachfolgend eine Publikation zu dieser Studie aus dem Jahr 2014 vorlegt [21], die Ergebnisse enthält. Aus der Publikation geht dabei hervor, dass mindestens 1 Jugendlicher in die Studie eingeschlossen wurde, der für die Nutzenbewertung potenziell relevant gewesen wäre. Da der pU selbst Sponsor dieser Studie war, hätte ihm diese Information vorliegen müssen. Der Ausschluss dieser Studie durch den pU ist in Zusammenhang mit dem Ausschlussgrund daher nicht nachvollziehbar, bleibt jedoch für die vorliegende Dossierbewertung ohne Konsequenz, da sich aus den vom pU vorgelegten Daten kein Zusatznutzen ableiten lässt (siehe Abschnitt 2.3).

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU nach weiteren Untersuchungen zu Ipilimumab im pädiatrischen Anwendungsgebiet ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Eine Informationsbeschaffung zu den vom pU als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen hat er nicht durchgeführt.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorlegt.

Studien mit Erwachsenen

Für die Übertragung von Studienergebnissen zieht der pU einzig die Ergebnisse der RCT CA184-169 heran, da er sie als besonders geeignet für eine Übertragung von Studienergebnissen ansieht (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Der pU hat keine Informationsbeschaffung für Studien zu Ipilimumab bei Erwachsenen durchgeführt.

Eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Erwachsene wurde nicht durchgeführt, da das Vorgehen des pU zur Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche ungeeignet ist. Es sind jedoch aus zurückliegenden Dossierbewertungen RCTs bekannt, die Ipilimumab direkt mit einer der vom pU benannten Vergleichstherapien bei Erwachsenen untersuchen (zum Beispiel KEYNOTE 006 und CA209-067 [siehe Abschnitt 2.3]). Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese (und gegebenenfalls weitere) Erwachsenenstudien für eine Übertragung von Studienergebnissen nicht berücksichtigt.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Melanom bei Jugendlichen ab 12 Jahren keine RCTs zu Ipilimumab. Die Suche des pU nach weiteren Untersuchungen ergab die Studie CA184-178. Es handelt sich dabei um eine einarmige, offene Studie bei Jugendlichen mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Melanom. Der pU zieht diese Studie sowie die Erwachsenenstudie CA184-169 für den Versuch heran, Ergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche zu übertragen. Bei der Studie CA184-169 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie zum Vergleich von 2 verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG und 10 mg/kg KG) bei Erwachsenen mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Melanom.

Der Ansatz des pU, eine Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche durchzuführen, ist in der vorliegenden Indikation nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung der Übertragung nicht geeignet. Die Studie CA184-169 liefert keine vergleichenden Daten zwischen Ipilimumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehungsweise einer der Therapieoptionen, die der pU als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht. Weitere Studien bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet legt der pU nicht vor (siehe Abschnitt 2.3).

Kommentierung der Begründung des pU zur Vorlage der Erwachsenenstudie CA184-169

In Modul 4 C, Abschnitt 4.2.1 begründet der pU den Verzicht auf eine Suche nach weiteren Studien bei Erwachsenen damit, dass mit der Studie CA184-169 bereits eine adäquate Erwachsenenstudie vorliegt. Die Studie CA184-169 sei für die Übertragung von Studienergebnissen geeignet, da diese ebenso wie die Studie CA184-178 vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten einschließt, die Studie auch im Zulassungsverfahren zur Beurteilung der Sicherheit herangezogen wurde, sie einen aktuellen Erkenntnisstand zur Anwendung von Ipilimumab bei Erwachsenen widerspiegelt und die Studie hinsichtlich Studienablaufs, Studienpopulation (mit Ausnahme von Alter, Größe und Gewicht), sowie den untersuchten Dosierungen, Endpunkten und Operationalisierungen vergleichbar zu der pädiatrischen Studie CA184-178 sei.

Dieser Begründung des pU wird insgesamt nicht gefolgt.

Das Argument, dass die Studie CA184-169 im Zulassungsverfahren zur Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt wurde, ist für die Fragestellung der Nutzenbewertung von untergeordneter Bedeutung. Studien, die im Zulassungsverfahren berücksichtigt wurden, sind für die Nutzenbewertung nur dann relevant, wenn sie eine für die Nutzenbewertung relevante Fragestellung beantworten. Die Studie CA184-169 liefert keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen (Therapie nach Maßgabe des Arztes) beziehungsweise einer der vom pU als Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen (siehe Abschnitt 2.7.1). Zudem wird die Studie CA184-169 im European Public Assessment Report (EPAR) auch nur im Hinblick darauf erwähnt, dass diese Studie Daten zur Beurteilung von 2 verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen liefert. Zur Übertragung von Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur Sicherheit wurden von der EMA primär andere Studien mit Erwachsenen diskutiert (beispielsweise MDX010-20, siehe [8]).

Die Tatsache, dass in der Studie CA184-169 analog zur Studie CA184-178 an Jugendlichen sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden rechtfertigt die Nichtberücksichtigung weiterer potenziell relevanter Studien nicht. Auch Studien, die ausschließlich vorbehandelte beziehungsweise nicht vorbehandelte Erwachsene untersuchen, wären potenziell relevant. Entsprechend wären die Ergebnisse einer solchen Studie gegebenenfalls nur auf Jugendliche übertragbar gewesen, die dem jeweiligen Einschlusskriterium entsprechen. Auch die Tatsache, dass die Studie CA184-169 mit einem Studienende im Jahr 2016 einen aktuellen Erkenntnisstand der Ipilimumab-Therapie widerspiegeln und vergleichbar zu der pädiatrischen Studie sei, ist keine hinreichende Begründung für die Berücksichtigung allein dieser Studie.

Zusammenfassend ist die Begründung des pU für die Vorlage dieser einen Studie nicht stichhaltig. Dessen ungeachtet sind die Ergebnisse der Studie CA184-169 wie in Abschnitt 2.3 beschrieben nicht für die Übertragung der Ergebnisse auf Jugendliche geeignet.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU werden keine randomisierten kontrollierten Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab herangezogen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die als weitere Untersuchungen vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der Jugendlichen nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen werden aus diesem Grund nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU weist darauf hin, dass aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung bei der besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Population ein direkter beziehungsweise indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich sei. Mit Verweis auf die EU-Kinderverordnung und das Reflection-Paper der EMA zur Übertragung von Studiendaten auf Kinder [3,4] zieht er daher eine Übertragung von Ergebnissen aus Erwachsenenstudien auf die jugendliche Zielpopulation in Betracht. Er weist darauf hin, dass auch die Zulassungserweiterung für Jugendliche im Anwendungsgebiet auf einem sogenannten „Evidenztransfer“ basiert [8].

Für die einarmige Zulassungsstudie CA184-178 mit jugendlichen Patientinnen und Patienten stellt er fest, dass diese gemäß der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe IV zuzuordnen und damit „grundsätzlich eher nicht von sehr hoher Aussagekraft“ sei. Bei der Beurteilung der Aussagekraft seien jedoch die Besonderheiten im vorliegenden

Anwendungsgebiet zu berücksichtigen (zum Beispiel besonders schutzbedürftiges Patientenkollektiv, Rekrutierungsprobleme). Zudem hätte die EMA die Studie im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans zu Ipilimumab auch als ethisch vertretbar und angemessen anerkannt.

Die randomisierte kontrollierte Erwachsenenstudie CA184-169, die der pU für die Übertragung von Studienergebnissen auf die jugendliche Zielpopulation heranzieht, ordnet er der Evidenzstufe Ib zu. Er geht für diese Studie von einer hohen Aussagekraft aus. Die hohe Aussagekraft der Ergebnisse für Erwachsene führe zu einer höheren Aussagekraft der Nachweise für die relevante Population der Jugendlichen ab 12 Jahren gegenüber einer alleinigen Betrachtung der Ergebnisse der Jugendlichen.

Insgesamt böten die vorgelegten Unterlagen die höchstmögliche Aussagekraft für die vorliegende Fragestellung und stellten die bestverfügbare Evidenz dar.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche zu übertragen, ist in der vorliegenden Indikation nachvollziehbar. Die konkrete Umsetzung der Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten auf die jugendliche Zielpopulation durch den pU ist jedoch nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung hierzu ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Ipilimumab für Jugendliche im Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab, da sich unter Ipilimumab für Jugendliche ein positives Wirksamkeitsprofil bei akzeptabler Verträglichkeit vergleichbar zu Erwachsenen zeige und aufgrund dessen erstmalig ein geprüftes Arzneimittel mit Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation zur Verfügung stehe.

Der pU gründet diesen Zusatznutzen auf die einarmige Zulassungsstudie CA184-178 an Jugendlichen im Anwendungsgebiet und auf die Übertragung von Studienergebnissen Erwachsener auf jugendliche Patienten basierend auf den Ergebnissen der Studie CA184-169. Die Grundvoraussetzungen für die Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche – eine Vergleichbarkeit hinsichtlich Wirkmechanismus, Pharmakokinetik, Erkrankungsbild sowie Wirksamkeit und Sicherheit – sieht er als erfüllt an.

Der therapeutische Bedarf bei Jugendlichen mit fortgeschrittenem Melanom sei enorm hoch, da bislang noch kein Arzneimittel für diese Population explizit zugelassen war. Die Tatsache, dass nun erstmalig ein geprüftes Arzneimittel mit Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und

Anwendung in dieser Indikation zu Verfügung stünde, bedeute per se eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens – auch ohne einen direkten oder indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage der einarmigen Studie CA184-178 damit, dass im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine RCT identifiziert wurde. Bei der sich anschließenden Suche nach Studien jeglichen Studientyps wurde lediglich die nicht randomisierte, einarmige Studie CA184-178 eingeschlossen. Der pU führt aus, dass auch in Zukunft nicht mit weiteren Studien oder Studien höherer Evidenzstufe zu rechnen sei, da es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bei Jugendlichen ab 12 Jahren zu erheblichen Rekrutierungsproblemen komme und da gemäß EU-Kinderverordnung eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, vermieden werden soll [3]. Zudem führt er an, dass auch die EMA im pädiatrischen Prüfplan und im Zulassungsverfahren keine RCTs gefordert hat und die einarmige Studie als angemessen und ethisch vertretbar anerkannt hat [8].

Die Begründung des pU ist unter Berücksichtigung der Schwere und der Seltenheit der Erkrankung in der untersuchten jugendlichen Population nachvollziehbar. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch für die Ableitung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Dossierbewertung zu entnehmen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Ipilimumab ist gemäß der Fachinformation zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert [7]. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, die durch die Zulassungsweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen Bedarf an systemischen Therapieoptionen, deren Wirksamkeit und Sicherheit speziell für Kinder und Jugendliche mit fortgeschrittenen Melanomen geprüft wurden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wählt der pU 2 verschiedene Vorgehensweisen. Zum einen führt er eigene Berechnungen durch, denen verschiedene Auswertungen von Krebsregisterdaten zugrunde liegen [22-28]. Zum anderen hat er eine Schätzung der Patientenzahl vom Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen (ZDO) auf Basis der Daten des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durchführen lassen [29].

Berechnungen des pU auf Basis von Krebsregisterdaten

1) Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit malignem Melanom

Der pU ermittelt zunächst die Inzidenz des malignen Melanoms für die relevante Altersgruppe (12- bis 17-Jährige). Dazu zieht er zum einen den Jahresbericht 2016 des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) heran [23]. Zum anderen führt er Abfragen sowohl von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD, Datenstand: 29.11.2017) im Robert Koch-Institut als auch der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID, Datenstand: Juli 2017) durch [24,27,28].

Den genannten Quellen sind die Fallzahlen zur Inzidenz für folgende Altersgruppen zu entnehmen:

- 0 bis 14 und 15 bis 17 Jahre (DKKR) beziehungsweise
- 10 bis 14 und 15 bis 19 Jahre (ZfKD und GEKID).

Der pU geht von einer Gleichverteilung der Fallzahlen in den berichteten Altersgruppen aus und berücksichtigt die Fallzahlen der für die Zielpopulation relevanten Altersgruppen jeweils anteilig (z. B. 60 % der 10- bis 14-Jährigen).

Anschließend führt der pU eine Prävalenzschätzung durch. Dazu summiert er die Fallzahlen des ZfKD und der GEKID über 3 Diagnosejahre (2011 bis 2013) [24,28]. Es ergeben sich 119 Jugendliche (zwischen 12 und 17 Jahren) auf Basis der Daten des ZfKD und 129 Jugendliche auf Basis der Daten der GEKID. Die Fallzahl zur Inzidenz im Jahresbericht des DKKR ist kumuliert für 7 Jahre (2009 bis 2015) angegeben [23]. Der pU nimmt eine Gleichverteilung der Neuerkrankungen über die Jahre an und berechnet eine Fallzahl für einen Zeitraum von 3 Jahren. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 9 Jugendlichen. Die Auswahl des 3-Jahres-Zeitraums begründet der pU damit, dass die für die Zielpopulation relevante Altersgruppe 6 Jahre umfasst. Er gibt an auf diese Weise das Altern der Jugendlichen zu berücksichtigen.

Des Weiteren reduziert der pU die zuvor berechnete Anzahl jeweils für die 3 Quellen um die Anzahl der Sterbefälle in 3 Jahren. Diese erhält er über eine weitere Datenabfrage beim ZfKD (Datenstand: 29.11.2017) [27]. Der pU ermittelt die Anzahl der am malignen Melanom verstorbenen Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren analog zu seinem Vorgehen bei den Neuerkrankungen. So ermittelt er 4 Sterbefälle in den Jahren 2011 bis 2013. Nach Abzug der Sterbefälle ergeben sich laut pU gerundet folgende Prävalenzen der 12- bis 17-Jährigen mit malignem Melanom:

- 6 Jugendliche auf Basis der Fallzahl des DKKR,
- 115 Jugendliche auf Basis der Fallzahl des ZfKD und
- 125 Jugendliche auf Basis der Fallzahl der GEKID.

Der pU geht davon aus, dass sich die Daten des DKKR vor allem auf jüngere registrierte Patientinnen und Patienten und die Daten des ZfKD und der GEKID auf ältere registrierte Jugendliche beziehen. Mit dem Vorgehen des pU ergibt sich auf Basis der Daten der GEKID eine geringfügig höhere Patientenzahl als auf Grundlage der Angaben des ZfKD. Er addiert die von ihm auf Basis der Neuerkrankungen des DKKR und der GEKID berechneten Werte, da nicht auszuschließen sei, dass über das ZfKD registrierte Fälle auch über die GEKID registriert seien und andersherum. So ermittelt der pU eine Anzahl von 131 Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren mit malignem Melanom.

2) Jugendliche in Erkrankungsstadium III oder IV

Im nächsten Schritt berechnet der pU den Patientenanteil in Stadium III und IV gemäß der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Dafür zieht er eine Publikation aus dem Jahr 2015 heran, die sich auf 443 Patientinnen und Patienten im Alter

von unter 19 Jahren bezieht, die zwischen den Jahren 1983 und 2011 im ZRMM registriert wurden [22]. Dabei handelt es sich um ein klinisches Register. Die Fälle der Untersuchung stammen aus 58 kooperierenden deutschen, dermatologischen Zentren. Es wurde das AJCC-Stadium bei Diagnose bestimmt. Der pU ermittelt auf Grundlage der Publikation einen Anteil von 6,7 % für Stadium III und von 0,7 % für Stadium IV bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, bei denen eine Zuordnung zu einem Stadium möglich war (n = 403).

Basierend auf diesen Anteilswerten schätzt der pU, dass sich von der berechneten Anzahl der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren mit malignem Melanom 9 in Stadium III und 1 in Stadium IV befinden.

3) Jugendliche mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem Melanom

Der pU betrachtet Melanome ab dem Stadium IIIC als fortgeschrittene Melanome. Laut pU liegen keine Daten zu den Anteilswerten der Substadien und der nicht resezierbaren Melanome für Jugendliche vor. Aus diesem Grund greift er auf Angaben zurück, die sich nicht ausschließlich auf Jugendliche beziehen.

Mit Verweis auf eine Auswertung des Tumorregisters München der Diagnosejahre 1998 bis 2012 und 238 Patientinnen und Patienten in den Stadien IIIA bis IIIC [26] gibt der pU an, dass sich 24,4 % dieser Patientinnen und Patienten im Stadium IIIC befinden. Von den zuvor berechneten 9 Jugendlichen in Stadium III befinden sich demnach laut pU 2 im Stadium IIIC.

Anschließend ermittelt der pU die Anzahl nicht resezierbarer Melanome. Dafür zieht er auf Erwachsene mit Melanom bezogene Angaben aus einem früheren Dossier zum Arzneimittel Vemurafenib aus dem Jahr 2012 heran [25]. Darin wurde der Anteil nicht resezierbarer Melanome in Stadium IIIC auf Basis US-amerikanischer Krebsregisterdaten (Surveillance Epidemiology and End Results) mit 5,4 % angegeben. Darüber hinaus geht der pU davon aus, dass sämtliche Patientinnen und Patienten in Stadium IV nicht resezierbare Melanome aufweisen. Auf dieser Grundlage berechnet der pU abgerundet 1 Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom.

Ermittlung der Zielpopulation auf Grundlage eines Gutachtens des ZDO

Zusätzlich zu seinen eigenen Berechnungen hat der pU eine Schätzung durch das ZDO anhand von Daten des ZRMM dazu durchführen lassen, wie viele Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Fernmetastasierung und Bedarf für eine systemische Therapie jährlich zu erwarten sind [29]. Im ZRMM werden zurzeit Fälle aus mehr als 60 Kliniken und Praxen gemeldet. Insgesamt sind 128 000 Fälle registriert, davon mehr als 500 bei Kindern und Jugendlichen bis zum 17. Lebensjahr. Für ca. 60,3 % aller registrierten Kinder und Jugendlichen liegen Daten zur Nachbeobachtung vor.

Grundlage der Schätzung des ZDO sind Fälle aus den Jahren 1980 bis 2015. In diesem Zeitraum wurden 549 pädiatrische Melanome registriert. Für 259 Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren sind Daten zu einer mindestens 3-monatigen Nachbeobachtung vorhanden.

29 dieser Patientinnen und Patienten entwickelten im Verlauf eine Metastasierung. Davon lag in 14 Fällen eine operativ entfernbare lokoregionäre Metastasierung (48 %) und in 15 Fällen eine Fernmetastasierung (52 %) vor, die zum Tod führte.

Für die Schätzung wird im Gutachten davon ausgegangen, dass das ZRMM ca. ein Drittel aller Patientinnen und Patienten mit Melanom in Deutschland beinhaltet. Die zuvor erwähnte Anzahl mit einer Metastasierung im Verlauf wird zunächst um den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Daten zur Nachbeobachtung hochgerechnet und anschließend mit 3 multipliziert. Auf diese Weise resultiert für den Zeitraum 1980 bis 2015 eine Anzahl von 144 Fällen mit einer Metastasierung in Deutschland. Verringert um den durch operative Behandlung entfernbaren Anteil ergeben sich für den gleichen Zeitraum 75 Fälle mit einer Fernmetastasierung, die zum Tod führte. Dies entspricht einer jährlichen Anzahl von ca. 2 Fällen mit Bedarf für eine systemische Therapie.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für seine Angaben zur Anzahl der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen berücksichtigt der pU die Ergebnisse seiner eigenen Berechnungen und des ZDO-Gutachtens. Außerdem berechnet er einen GKV-Anteil von 87,92 % für 12- bis 17-Jährige auf Basis der Anzahl der Versicherungstage laut Daten des Risikostrukturausgleichs und der Einwohnerzahl laut Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes, die sich jeweils auf das Jahr 2013 beziehen [30,31].

Auf dieser Grundlage gibt der pU eine Anzahl von 1 bis 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, weist aber methodische Schwächen auf. Außerdem führen einige der von ihm herangezogenen Quellen zu Unsicherheit. Im Folgenden wird zu den einzelnen Schritten Stellung genommen:

Zu den Berechnungen des pU auf Basis von Krebsregisterdaten

Schritt 1)

Der pU führt aufgrund des Mangels an Daten eine eigene Prävalenzschätzung durch. Auf die Unsicherheit dieser Schätzung weist er selbst hin. Der Grund für die bestehende Unsicherheit ist, dass es auf Basis der in Altersgruppen berichteten Fallzahlen und Sterbefälle [23,24,27,28] nicht möglich ist die genaue Anzahl der Patientinnen und Patienten zu bestimmen, die im Referenzjahr zwischen 12 und 17 Jahren alt sind. Außerdem ist aufgrund der fehlenden Altersverteilung unklar, ob der vom pU gewählte 3-Jahres-Zeitraum ausreichend ist.

Darüber hinaus addiert der pU die von ihm berechneten Angaben auf Basis der Fallzahl des DKKR und der GEKID. Dies führt zu einer Überschätzung, da die an das DKKR gemeldeten

Fälle an die Landeskrebsregister weitergeleitet werden, um dort zu einer hohen Vollzähligkeit beizutragen [23,32]. Die Daten der Landeskrebsregister stellen wiederum die Datenbasis für die Auswertungen der GEKID dar. Wegen der geringen Anzahl, die der pU auf Basis der Fallzahlen des DKKR berechnet, führt dies allerdings nicht zu hohen Abweichungen aufgrund von möglichen doppelten Zählungen.

Schritte 2) und 3)

Für die Anteilswerte in den Stadien III und IV greift der pU auf eine Publikation auf Basis von Daten des ZRMM zurück [22]. Die Autoren weisen darauf hin, dass aufgrund dieser Datenbasis in der Auswertung eine Untererfassung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen vorliegen könnte. Es sei davon auszugehen, dass diese häufig in pädiatrischen onkologischen Kliniken behandelt werden. Die Meldungen an das ZRMM stammen aus kooperierenden deutschen, dermatologischen Zentren, in denen vorzugsweise Patientinnen und Patienten mit resezierbaren Melanomen behandelt werden. Dies könnte zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Darüber hinaus ergibt sich Unsicherheit hinsichtlich der Anteilswerte in Stadium III und IV, weil für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (ca. 9 %) ein unbekanntes Stadium vorliegt [22]. Außerdem beziehen sich die Daten nicht ausschließlich auf 12- bis 17-Jährige, sondern auf eine Altersgrenze von unter 19 Jahren. Weitere Unsicherheit folgt daraus, dass der pU den Anteil, der sich auf Neuerkrankungen bezieht, auf die von ihm geschätzte Angabe zur Prävalenz überträgt.

Der pU berücksichtigt in seinen Berechnungen ausschließlich Patienten im Stadium IIC und IV bei Diagnose. Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren Melanomen in früheren Stadien sind jedoch ebenfalls für die Zielpopulation zu berücksichtigen, auch wenn es sich hierbei um einen eher geringen Anteil handelt. Auf Rezidive geht der pU an dieser Stelle ebenfalls nicht ein.

Der vom pU für das Stadium IIC angesetzte Anteilswert sowie der Anteil nicht resezierbarer Melanome in diesem Stadium beziehen sich nicht ausschließlich auf Jugendliche. Die Übertragbarkeit ist somit fraglich. Der pU weist außerdem darauf hin, dass die Repräsentativität der Auswertung des Tumorregisters München für das gesamte Bundesgebiet unklar ist und die Auswertung einen hohen Anteil nicht klassifizierbarer Fälle enthält [26]. Dies führt ebenfalls zu Unsicherheit.

Zum Gutachten des ZDO

Der pU zieht das ZDO-Gutachten ergänzend hinzu. So findet eine alternative Berechnung der Patientenzahl Berücksichtigung, die im Gegensatz zu den eigenen Berechnungen des pU auf Verlaufsbeobachtungen basiert [29].

Das Gutachten beruht auf dem ZRMM, ebenso wie eine zuvor erwähnte Publikation [22]. Auf die mögliche Untererfassung fortgeschrittener Fälle in diesem Register wurde bereits

hingewiesen. Auch das Gutachten beinhaltet einen Hinweis darauf, dass metastasierende pädiatrische Tumore zunehmend in der Pädiatrie und weniger in der Dermatologie betreut werden.

Des Weiteren besteht hinsichtlich der Hochrechnung auf das gesamte Bundesgebiet Unsicherheit, da unklar bleibt, ob der geschätzte Erfassungsgrad des Registers auch für 12- bis 17-Jährige gilt.

Darüber hinaus bleibt unklar, ob sich die in der Auswertung ermittelte Metastasierungsrate auch auf Patientinnen und Patienten bezieht, die sich bereits zum Diagnosezeitpunkt in diesem Stadium befanden.

Fazit

Insgesamt sind die Angaben des pU aus verschiedenen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Vor dem Hintergrund der möglichen Untererfassung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in 2 der herangezogenen Quellen [22,29] könnte es sich bei der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation um eine Unterschätzung handeln. Die verfügbaren Daten deuten aber auf eine geringe Patientenzahl hin.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und die Anzahl der Todesfälle in den nächsten 5 Jahren konstant bleiben. Somit sei auch keine Änderung der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren zu erwarten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen eine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt.

Der pU macht Angaben zu den Kosten von Dacarbazin und Lomustin [33,34]. Gemäß der Fachinformation von Dacarbazin (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation) [34] ist die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren bisher nicht

erwiesen, sodass – bis weitere Erfahrungswerte vorliegen – keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden können und die Anwendung auch nicht empfohlen wird. Für Lomustin macht der pU keine Angaben zu den Kosten eines gemäß Fachinformation [33] notwendigen Kombinationspartners. Der Kombinationspartner bleibt unklar, da – mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels – kein anderes Arzneimittel für Kinder und Jugendliche empfohlen wird und die Fachinformation von Lomustin [33] keinen bestimmten Kombinationspartner benennt. Eine Bewertung der Angaben für Dacarbazin und Lomustin erfolgt daher nur unter Vorbehalt.

Darüber hinaus macht der pU Angaben zu den Kosten weiterer Arzneimittel, die gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformationen [12-18] ausdrücklich nur für Erwachsene mit Melanomen zugelassen sind. Im Folgenden findet keine Bewertung dieser Angaben statt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ipilimumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [7].

In den Fachinformationen von Dacarbazin und Lomustin [33,34] wird keine maximale Behandlungsdauer genannt. Daher berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für ein Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ipilimumab entsprechen der Fachinformation [7]. Der Verbrauch richtet sich nach dem Körpergewicht. Seinen Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 12- bis 17-Jährigen zugrunde, welches er auf Basis der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 ermittelt hat [35].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dacarbazin und Lomustin entsprechen den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen [33,34]. Der Verbrauch der beiden Arzneimittel richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt seiner Berechnung die Du-Bois Formel und die durchschnittlichen Körpermaße von 12- bis 17-Jährigen zugrunde, welche er auf Grundlage der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 ermittelt hat [35].

Bei der Verbrauchsberechnung könnte auch eine Spanne des Körpergewichts und der Körperoberfläche von 12- bis 17-Jährigen zugrunde gelegt werden.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ipilimumab, Dacarbazin und Lomustin geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.01.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Ipilimumab und Dacarbazin den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU. Aus den Fachinformationen ergeben sich für alle Arzneimittel weitere Kosten [7,33,34] – beispielsweise für die Überwachung von Laborparametern oder für die Infusionstherapie gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ipilimumab Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 59 348,68 € Davon entfallen 59 064,68 € auf die Arzneimittelkosten und 284,00 € auf die Kosten gemäß Hilfstaxe. Diese Angaben sind plausibel.

Für Dacarbazin gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 4836,33 € bis 13 071,30 € an. Davon entfallen 3459,33 € bis 6186,30 € auf die Arzneimittelkosten und 1377,00 € bis 6885,00 € auf die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben sind plausibel.

Für Lomustin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 694,81 € bis 1158,02 € Dies bezieht sich ausschließlich auf die Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU weist selbst darauf hin, dass die Kosten höher liegen, da der gemäß Fachinformation [33] notwendige Kombinationspartner in seinen Berechnungen unberücksichtigt bleibt. Der Kombinationspartner bleibt unklar, da – mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels – kein anderes Arzneimittel für Kinder und Jugendliche empfohlen wird und die Fachinformation von Lomustin [33] keinen bestimmten Kombinationspartner benennt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine belastbare Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile aktuell nicht möglich ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Außerdem führen einige der von ihm herangezogenen Quellen zu Unsicherheit. Vor dem Hintergrund der möglichen Untererfassung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in 2 der herangezogenen Quellen [22,29] könnte es sich bei der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation um eine Unterschätzung handeln. Die verfügbaren Daten deuten aber auf eine geringe Patientenzahl hin.

Für Ipilimumab sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe von Dacarbazin sind plausibel. Dies steht allerdings unter Vorbehalt, da gemäß der Fachinformation [34] – bis weitere Erfahrungswerte vorliegen – keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren gegeben werden können und die Anwendung grundsätzlich für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen wird.

Die vom pU für Lomustin angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. In der Kombinationstherapie ist von höheren Kosten auszugehen, da der pU keine Angaben zu den Kosten des gemäß Fachinformation [33] notwendigen Kombinationspartners macht. Der Kombinationspartner bleibt unklar, da – mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels – kein anderes Arzneimittel für Kinder und Jugendliche empfohlen wird und die Fachinformation von Lomustin [33] keinen bestimmten Kombinationspartner benennt.

Der pU vernachlässigt die Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab für die Patientenpopulation der Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 5: Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche (im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren) mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 6: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ipilimumab	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	1–2	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Außerdem führen einige der von ihm herangezogenen Quellen zu Unsicherheit. Vor dem Hintergrund der möglichen Untererfassung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in 2 der herangezogenen Quellen [22,29] könnte es sich bei der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation um eine Unterschätzung handeln. Die verfügbaren Daten deuten aber auf eine geringe Patientenzahl hin.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Ipilimumab	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	59 348,68 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes			
Dacarbazin	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	4836,33–13 071,30 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Dacarbazin sind plausibel. Dies steht allerdings unter Vorbehalt, da gemäß der Fachinformation [34] – bis weitere Erfahrungswerte vorliegen – keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren gegeben werden können und die Anwendung grundsätzlich für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen wird.
Lomustin		694,81–1158,02 ^c	Die vom pU für Lomustin angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. In der Kombinationstherapie ist von höheren Kosten auszugehen, da der pU keine Angaben zu den Kosten des gemäß Fachinformation [33] notwendigen Kombinationspartners macht. Der Kombinationspartner bleibt unklar, da – mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels – kein anderes Arzneimittel für Kinder und Jugendliche empfohlen wird und die Fachinformation von Lomustin [33] keinen bestimmten Kombinationspartner benennt.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Cobimetinib + Vemurafenib	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	144 773,44 ^c	Der pU macht Angaben zu den Kosten weiterer Arzneimittel, die gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformationen [12-18] ausdrücklich nur für Erwachsene mit Melanomen zugelassen sind. Für diese Angaben erfolgt keine Bewertung.
Dabrafenib		85 403,07 ^c	
Dabrafenib + Trametinib		142 563,65 ^c	
Nivolumab		60 466,64 ^b	
Nivolumab + Ipilimumab		110 178,28 ^b	
Pembrolizumab		80 437,03 ^b	
Talimogen laherparepvec		36 891,66–147 566,64 ^c	
Trametinib		57 160,58 ^c	
Vemurafenib		73 445,30 ^c	
<p>a: Angaben des pU. Der pU macht abgesehen von den Kosten gemäß Hilfstaxe keine Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. b: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe. c: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1 C, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse genannt.

Die Behandlung mit Ipilimumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten klinischen Praxis durchgeführt werden.

Ipilimumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 25° C und 2° C bis 8° C nachgewiesen.

Ipilimumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Ipilimumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhö und Kolitis beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso wie Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen.

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von Ipilimumab müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Für Kinder- und Jugendliche, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät, Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Vemurafenib, Patienten mit sequenzieller Anwendung von Vemurafenib, Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Ipilimumab sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt. Bristol-Myers Squibb setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen um:

- *Informationsbroschüre für den Arzt: Diese Broschüre macht den Arzt mit der Wirkweise von Ipilimumab bekannt, listet die wichtigsten Nebenwirkungen und ihre Symptome auf und gibt Hinweise zur Nachbeobachtung des Patienten.*
- *Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.*

Um zusätzliche Informationen bezüglich Sicherheit in der pädiatrischen Population zu erhalten, ist die Teilnahme am Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) vorgesehen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Amtsblatt der Europäischen Union 2006; (L378): 1-19.
4. European Medicines Agency. Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development: draft; procedure no. EMA/199678/2016 [online]. 01.04.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf.
5. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 611-622.
6. Georger B, Bergeron C, Gore L, Sender L, Dunkel IJ, Herzog C et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 86: 358-363.
7. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 16.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency. Yervoy: European public assessment report [online]. 14.12.2017 [Zugriff: 22.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500242715.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33 [online]. 12.11.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 339). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-27 [online]. 13.10.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 331). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27): Auftrag A15-50 [online]. 11.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 346). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-50_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-27.pdf.
12. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln, Tafinlar®75 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. MSD. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Amgen. Imlygic 10⁶ / 10⁸ Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Novartis Pharma. Mekinist Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Roche. Zelboraf: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Roche. Cotellic 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Version 2.0; Langversion [online]. 07.2016 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLl_S3_Melanom_2016-08.pdf.
20. Keilholz U, Brossart P, Mackensen A, Peschel C, Pritzkuleit R, Schadendorf D et al. Melanom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 10.2014 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html>.
21. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. J Transl Med 2014; 12: 116.
22. Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK et al. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. Eur J Cancer 2015; 51(7): 861-868.

23. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 19.01.2018]. URL: http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/17aa97a18ea4a834424f1eb1a46e6ada9829b582/jb2016_s.pdf.
24. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland: Neuerkrankungen (Inzidenz); Datenstand Juli 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 13.11.2017]. URL: <http://www.gekid.de>.
25. Roche Pharma. Vemurafenib (Zelboraf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 30.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.
26. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom; Krankheitsbild [online]. 30.04.2013 [Zugriff: 30.01.2018]. URL: <http://www.tumorregister-muenchen.de>.
27. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Mortalität, Fallzahlen in Deutschland; Malignes Melanom der Haut (C43); Jahre 2011-2013 [online]. 29.11.2017 [Zugriff: 06.12.2017]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
28. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Malignes Melanom der Haut (C43); 0-19 Jahre; Jahr 2013 [online]. 29.11.2017 [Zugriff: 06.12.2017]. URL: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>.
29. Zentrum für Dermatookologie Tübingen. Gutachten: Therapie des adoleszenten Melanoms (12-17 Jahre). 2017.
30. Bundesversicherungsamt. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen; Jahr: 2013 [online]. 19.12.2017 [Zugriff: 30.01.2018]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. In: GENESIS-Online Datenbank. [Zugriff: 18.10.2017]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
32. Spix C, Mergenthaler A, Kaatsch P. Datenaustausch zwischen Deutschem Kinderkrebsregister und den Landeskrebsregistern. Klin Padiatr 2009; 221(6): 398-399.
33. Medac. Cecenu 40 mg Kapsel: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 16.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 16.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

35. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; Jahr, 2013 [online]. [Zugriff: 30.01.2018]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=44959468&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=70010134.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt- Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?