

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 A

*Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren
oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die
bereits zuvor eine Therapie erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis Seite	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	77
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	90
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) – RCT ...	99

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	111
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	116
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	122
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	122
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	122
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	123
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	123
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	123
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	126
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	126
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	126
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	127
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	127
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	127
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	129
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	130
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	130
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	131
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	131
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	133
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	136
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	137
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	138
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	138
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	138
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	138
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	139
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	140
4.7	Referenzliste.....	140
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		149
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		151
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		160

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien	161
Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien.....	162
Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	163
Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	176

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ipilimumab	16
Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität.....	17
Tabelle 4-3: Prospektiv geplante Subgruppenanalysen der Studienpopulation (MDX010-20).....	18
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studie MDX010-20	19
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte	20
Tabelle 4-6: Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber BSC, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit.....	26
Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ipilimumab	32
Tabelle 4-8: Berücksichtigte Endpunkte Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität.....	40
Tabelle 4-9: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen im Dossier zur eingeschlossenen Studie MDX010-20	42
Tabelle 4-10: Prospektiv geplante Subgruppenanalysen in der Zulassungsstudie MDX010-20	46
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Weitere nicht-randomisierte Zulassungsstudien, die von der Zulassungsbehörde für die Bewertung von Ipilimumab genutzt wurden	57
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-16: Unerwünschte Ereignisse Grad I-IV in einem BSC-Studienarm (n=34).....	65
Tabelle 4-17: Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse Grad III+IV in einem Placebo-Studienarm (n=153).....	66
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie MDX010-20, ITT Population)	70

Tabelle 4-21: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studie MDX010-20	71
Tabelle 4-22: Exposition Ipilimumab respektive Ipilimumab-Placebo je Interventionsarm (MDX010-20, Sicherheitspopulation).....	74
Tabelle 4-23: Darstellung der Patienten, für die der Beobachtungszeitraum zensiert ist (MDX010-20, Drei-Monatsintervalle)	75
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)	79
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Mortalitäts-Endpunkt medianes Gesamtüberleben (MDX010-20, ITT Population)	80
Tabelle 4-29: : Ergebnisse für den Mortalitäts-Endpunkt 1- und 2-Jahresüberleben (MDX010-20, ITT Population)	83
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 1: Zensierungen (Rückzug der Einverständniserklärung und „Andere Gründe“) gewertet als Ereignis (MDX010-20, ITT-Population)	83
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse 2: Zensierungen (TAUE unter IPI, die zum Studienabbruch geführt haben) gewertet als Ereignis (MDX010-20, ITT-Population).....	85
Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse 3 zu OS: Einfluss einer potenziell verschlechternden Wirkung von gp100 (Hinzurechnung von +1,1 Monate).....	86
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	90
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-36: Vergleich der Nutzwerte (Utility) auf Basis des EORTC QLQ-C30 in den drei Studienarmen der eingeschlossenen Studie MDX010-20.....	99
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)	102
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-39 Ergebnisse für den Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) – Anzahl der Patienten mit UE zum Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC (MDX010-20, Sicherheitspopulation).....	104
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) – Anzahl der Patienten mit immunvermittelten TAUE zum Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC (MDX010-20, Sicherheitspopulation)	105
Tabelle 4-41: Anzahl der Patienten mit UE zum Vergleich IPI+PI+BSC vs. IPI+gp100+BSC (MDX010-20, Sicherheitspopulation).....	106

Tabelle 4-42: Sensitivitätsanalyse 4 zum Sicherheitsprofil von gp100: irTAUE und irTASUE (MDX010-20, Sicherheitspopulation)	107
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 5 zum Sicherheitsprofil von gp100: UE an der Injektionsstelle (MDX010-20, Sicherheitspopulation)	108
Tabelle 4-44: Hämatologische UE des Schweregrads III/IV in randomisierten Phase III-Studien in den jeweiligen Studienarmen bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen....	110
Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für das mediane Gesamtüberleben für den Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC (MDX010-20, ITT Population).....	112
Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse für das mediane Gesamtüberleben zum Vergleich IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC (MDX010-20, ITT Population)	114
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte	116
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	123
Tabelle 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	124
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	124
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	125
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	125
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	127
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	127
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	130
Tabelle 4-57: Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber BSC, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit.....	135
Tabelle 4-58: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	137
Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	138
Tabelle 4-60 (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden ClinicalTrials.gov-Portal und Grund für den Studienausschluss.....	152
Tabelle 4-61 (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden ClinicalStudyResults-Portal und Grund für den Studienausschluss.....	157
Tabelle 4-62 (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden ICTRP-Portal und Grund für den Studienausschluss	157
Tabelle 4-63 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	161
Tabelle 4-64 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	162

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MDX010-20.....	164
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MDX010-20.	176

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben, MDX010-20 (ITT Population)	22
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für das mediane Gesamtüberleben (MDX010-20, ITT Population)	82
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1: Zensierungen (Rückzug der Einverständniserklärung und „Andere Gründe“) gewertet als Ereignis (MDX010-20, ITT-Population).....	84
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2: Zensierungen (TAUE unter IPI, die zum Studienabbruch geführt haben) gewertet als Ereignis (MDX010-20, ITT-Population).....	86
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des OS – Einfluss einer verschlechternden Wirkung von gp100 (+1,1 Monat) für die ITT Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	89
Abbildung 4-8: Forest-plot der Subgruppenergebnisse für das mediane Gesamtüberleben zum Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC (MDX010-20, ITT-Population).....	113
Abbildung 4-9: Forest-plot der Subgruppenergebnisse für das mediane Gesamtüberleben zum Vergleich IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC (MDX010-20, ITT Population).....	115
Abbildung 4-10: Flow Chart MDX010-20.....	175

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphocytenzahl (<i>absolute lymphocyte count</i>)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>analysis of covariance</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ASAT	Aspartataminotransferase
AUC	die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve einer pharmakologischen Substanz im Blut (<i>Area Under the Curve</i>)
BL	vor Behandlungsbeginn (<i>baseline</i>)
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BORR	Rate des besten Gesamtansprechens (<i>Best Overall Response Rate</i>)
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medical Products for Human Use</i>)
CONSORT	Konsolidierte Standards für Studienberichte (<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)
CR	vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CSR	klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CT	klinische Studie (<i>clinical trial</i>)
CTCAE	geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTLA	zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (<i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen</i>)
CVD-Schema	Polychemotherapie aus Cisplatin/ Vindesin/ DTIC
DCR	Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>)
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DTIC	Dacarbazin
EbM	Evidenzbasierte Medizin

Abkürzung	Bedeutung
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EP	Endpunkt
evtl.	eventuell bzw. eventuelle
et al.	und andere (<i>et aliae</i>)
FACIT	funktionales Bewertungssystem für die Therapie chronischer Krankheiten (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FI	Fachinformation
G-BA (auch GBA)	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
gp100	Glykoprotein 100 (Tumorvakzin)
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B Virus
HCG	humanes Choriongonadotropin
HCV	Hepatitis-C Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HK	Hämatokrit
HLA	humanes Leukozytenantigen
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health Related Quality of Life</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
i. d. R.	in der Regel
IFA	inkomplette Freund-Adjuvans
IL-2	Interleukin-2
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irTASUE	immunvermitteltes (<i>immune-related</i>) schwerwiegendes therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis
irTAUE	immunvermitteltes (<i>immune-related</i>) therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
ISA	Immunadsorptionstest (<i>immunosorbent Assay</i>)
i.S.	im Sinne
i.S.v.	im Sinne von
ITEM	Posten des CONSORT Statements (<i>ITEM</i>)
ITT-Population	Patienten, die einer Behandlungsoption zugeteilt wurden (<i>Intention to Treat</i>)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LS	Methode der kleinsten Quadrate (<i>least square</i>)
Lsg	Lösung
M (M0/M1a/M1b/M1c)	Fernmetastasen (Subgruppeneinteilung nach Lokalisation der Metastasen)
m ²	Quadratmeter
max.	maximal
MAX	Maximum
mg	Milligramm
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MIN	Minimum
MTC	Indirekte Bestimmung der relativen Wirksamkeit oder Sicherheit einer bestimmten Intervention im Vergleich zu mehreren anderen Interventionen (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MW	Mittelwert
n/N	Anzahl
(N)	Lymphknotenmetastasen
NaCl	Natriumchlorid
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit, p-Wert
P	Patienten
PFS	progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>)

Abkürzung	Bedeutung
Pl	Placebo
PR	Partielles Ansprechen, Teilremission (<i>Partial Response</i>)
PROC PLAN	Programm zur Randomisierung für simple und komplexe Experimente
QLQ	Fragebogen zur Lebensqualität (<i>quality of life questionnaire</i>)
qx wk	alle x Wochen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RMP	Risikominimierungsplan
RR	Relatives Risiko
(RR)	Risiko Reduktion
s.	siehe
SAP	Statistischer Analyseplan (<i>Statistical Analysis Plan</i>)
SAS	Statistisches Analysesystem (<i>Statistical Analysis System</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
(SD)	stabile Erkrankung (<i>stable disease</i>)
SDS	<i>Symptom-Distress-Skala</i>
SF-36 Health Survey	krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Schwellenwertbezogene Wirkung von Surrogaten (<i>Surrogate Threshold Effects</i>)
STROBE	Initiative zur Stärkung des Reportings von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie (<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>)
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (<i>treatment-emergent serious adverse events</i>)
TASUE	schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (<i>drug-related serious adverse events</i>)
TAUE	therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (<i>drug-related adverse events</i>)
(T)	Primärtumor
TNM Status	Stadieneinteilung von malignen Tumoren: <u>T</u> umor, <u>N</u> odus, <u>M</u> etastase (<i>Tumor Nodes Metastasis Status</i>)

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparentes Reporting von Evaluationen mit nicht-randomisiertem Design (<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>)
TTP	Dauer bis zur Progression (<i>time to progression</i>)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse (<i>treatment-emergent adverse event</i>)
ULN	obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO-GBA	Verfahrensordnung (i.S. der 5. Kapitels) des Gemeinsamen Bundesausschusses
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
Wo	Woche(n)
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit dem vorgelegten Nutzendossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Ipilimumab (YERVOY®) im Anwendungsgebiet – erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor bereits eine Therapie erhalten haben – auf Basis randomisierter, kontrollierter klinischer Studien (RCT) belegt.

Im Anwendungsgebiet sind bislang keine zugelassenen Therapieoptionen verfügbar, die das Gesamtüberleben nachweislich verbessern; die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab (YERVOY®) erfolgt daher im Vergleich zu *Best Supportive Care* (BSC) i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten.

Die Fragestellung ist daher: Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab (YERVOY®) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) im Vergleich zu BSC zu bewerten.

Datenquellen

Bristol-Myers Squibb (B-MS) listet gemäß der Kriterien der Verfahrensordnung (VerfO-GBA) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) alle Studien mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet auf, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sowie alle weiteren, für die B-MS Sponsor bzw. finanziell beteiligt ist oder war. Es wurden dabei alle randomisierten Studien mit Ipilimumab in der Indikation malignes Melanom berücksichtigt (s. [Tabelle 4-11](#)).

Desweiteren wurde eine systematische Suche in Studienregistern (*clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*) am 17.11.2011 durchgeführt (s. [Tabelle 4-14](#) und [Anhang 4-B](#)).

Da eine Zulassung von Ipilimumab weltweit noch nicht länger als zwölf Monate besteht und keine indirekten Vergleiche herangezogen werden, ist nach den Kriterien der VerfO-GBA eine bibliographische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken nicht notwendig und wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte auf Grundlage der Daten der Studienberichte (CSR).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Kriterien für den Ein- und Ausschluss wurden entsprechend der Angabe zum Modul [4.2.2](#) der VerfO-GBA gewählt und gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet präzisiert.

Die Studienpopulation umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die

bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. Als Intervention wird Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg definiert. Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) oder therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) sollte untersucht worden sein. Eine weitere Begrenzung erfolgt auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), für die ein Studienbericht verfügbar ist. Vergleichstherapie ist BSC, i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten. [Tabelle 4-1](#) fasst diese prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ipilimumab

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien sofern nicht anders vermerkt)
E1	Patientenpopulation	• Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen • Oben genannte Patienten, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben
E2	Intervention	• Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg alle drei Wochen
E3	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität: Gesamtüberleben (OS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Therapiebedingte Morbidität: Verträglichkeit
E4	Studientyp	• Randomisierte kontrollierte Studien
E5	Vergleichsintervention	• BSC, i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten
E6	Publikationstyp	• Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar, der/ die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt
	Studiendauer, Sprache	• keine Einschränkung
OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health Related Quality of Life</i>)		

Die Selektion der relevanten Studien aus der Auflistung von Bristol-Myers Squibb (B-MS) und der Suche in Studienregistern wurde gemäß dieser prädefinierten Kriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt (für den resultierenden Studienpool, s. [Modul 4.3.1.1.4](#)).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Gemäß §5 Abs. 5 Satz 1 5. Kap. VerfO-GBA ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dann festgestellt, wenn die Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden kann. Vorrangig sind für den Nachweis randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte

Vergleichsstudien nach internationalem Standard der Evidenzbasierten Medizin (EbM) zu berücksichtigen, die für die Behandlungssituation in der klinischen Routine repräsentativ und relevant sind (§ 5 Abs. 5 Satz 2 5. Kap. VerfO-GBA).

Darstellung des Designs und der Methodik: Die als relevant identifizierten Studien werden gemäß der ITEM 1 bis 14 des CONSORT Statements beurteilt. Dabei werden sowohl die Checkliste des CONSORT Statements als auch die weiteren Ausführungen zu einzelnen ITEM zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen.

Gegenüberstellung der Ergebnisse: Die Charakteristika der Studienpopulation sowie die Ergebnisse aller berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte werden Angaben zur Validität gemacht. Als patientenrelevant im Anwendungsgebiet werden folgende Endpunkte identifiziert und in der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt:

Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität

Endpunkt	Patientenrelevanz, Validität
Mortalität (Medianes Gesamtüberleben)	Das mediane Gesamtüberleben ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt. Die Lebenszeitanalyse wird über die Kaplan-Meier-Methode, eine validierte Methode, vorgenommen.
Mortalität (Überlebensraten)	Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten charakterisieren das Langzeitüberleben aus einer anderen Perspektive. Die Überlebensraten sind aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet und beschreiben die Überlebenszeitkurve an zwei Schwellenwerten. Sie sind von vergleichbarer Validität und Patientenrelevanz wie das mediane Gesamtüberleben.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Die Lebensqualität ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt; die eingesetzten Fragebögen werden hinsichtlich ihrer Validität beurteilt. Nur validierte Fragebögen werden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.
Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)	Unerwünschte Ereignisse reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität). Die Schwere und Häufigkeit sind patientenrelevant. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der vorliegenden Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert.

Bewertung der Aussagekraft: Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studien bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden. Weiterhin wird die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials berücksichtigt.

Subgruppenmerkmale und -effekte: Für die zur Bewertung identifizierten Studien wird geprüft, inwiefern die dargestellten Patientencharakteristika für die Studienpopulation als relevant zu betrachten sind und inwiefern diese mit den in den Studien a priori gewählten Subgruppenkategorien übereinstimmen. Sollten die in den Studien durchgeführten Subgruppenanalysen nicht zum Nachweis eines potentiellen Unterschiedes in den Interventionsgruppen der Studien ausreichen, werden weitere Analysen durchgeführt und die dafür angewandten Methoden dargestellt.

Für die zu untersuchende Patientenpopulation werden folgende prospektiv geplante Subgruppenmerkmale betrachtet:

Tabelle 4-3: Prospektiv geplante Subgruppenanalysen der Studienpopulation (MDX010-20)

Subgruppe	Subgruppenlevel
Geschlecht	Männlich, weiblich
Alter (Jahre)	< 65, ≥ 65
M-Stadium	M0/M1a/M1b, M1c
vorangegangene systemische Interleukin-2 Behandlung	ja, nein
Lactatdehydrogenase-Status zu Therapiebeginn	≤ ULN, > ULN
<i>M: Fernmetastasen (Subgruppeneinteilung nach Lokalisation der Metastasen); ULN: obere Normgrenze</i>	

Zudem werden die im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben bezüglich der Variablen „Corticosteroide“ und „Absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC)“ betrachtet.

Biomarker wurden in einer speziellen Biomarkerstudie (CA184-004) prospektiv untersucht (33), es liegen weitere retrospektive Analysen vor (106). Es wurde bislang kein prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ipilimumab gefunden, insbesondere der die Phänotypen HLA-A2*0201 oder BRAFV600E waren nicht prädiktiv, was sich auch im zugelassenen Anwendungsgebiet widerspiegelt ((32); (15)). Es wurden keine weiteren Biomarker in der MDX010-20 untersucht.

Sensitivitätsanalysen: Für die identifizierten Studien wird geprüft, welche Art von Sensitivitätsanalysen geplant und welche Sensitivitätsanalysen post-hoc durchgeführt wurden. Die für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden im Dossier unter Beschreibung der Methoden angegeben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber BSC in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor bereits eine Therapie erhalten haben, kann die prospektive, drei-armige, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multizentrische Phase III-Zulassungsstudie MDX010-20 gemäß den oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen werden. Hierbei handelt es sich um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib i.S.d. §5 Abs. 6 Satz 4 Nr. 2 VerfO-GBA.

Intervention und Vergleichsintervention: Die Patienten des RCT wurden im Verhältnis 3:1:1 randomisiert und mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit einem experimentellen gp100-Peptidvakzin (IPI+gp100+BSC), mit Ipilimumab 3 mg/kg und einem gp100-Placebo (IPI+Pl+BSC) oder mit einem Ipilimumab-Placebo in Kombination mit gp100 (Pl+gp100+BSC) behandelt.

Der Pl+gp100+BSC-Studienarm wird als zulässige Näherung für einen Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC i.S. der Definition des G-BA herangezogen (29), da positive oder negative gp100-Effekte bewertet und die geringen Effekte von gp100, das in der Studie zusätzlich eingesetzt wurde, auf BSC vernachlässigt werden können (für die ausführliche Begründung s. Modul 4.3.1.1.4).

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird aus der Studie gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet der Vergleich des IPI+Pl+BSC-Arms mit dem Pl+gp100+BSC-Arms herangezogen. Dieses ist statistisch zulässig, da dieser Vergleich prospektiv in der Studie MDX010-20 geplant war und durchgeführt wurde. Der Ereignisrate war ausreichend hoch für eine Power von 80 % zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % für den Vergleich der Monotherapiearme. Der Vergleich zwischen dem IPI+gp100+BSC-Arm und dem IPI+Pl+BSC-Arm wird dargestellt, um einen eventuellen Einfluss von gp100 auf die Wirksamkeit von Ipilimumab aufzuzeigen.

Studienpopulation: MDX010-20 schließt gemäß der Einschlusskriterien erwachsene Patienten mit der Diagnose eines nicht resezierbaren Melanoms im Stadium III oder IV ein, was näherungsweise dem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom gemäß dem Anwendungsgebiet gleichgesetzt werden darf (s. Modul 3.2.1). Die Patienten sollten bereits eine oder mehrere definierte systemische Behandlungen (mit Interleukin-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und/ oder Carboplatin) erhalten haben. Auf diese Behandlung zeigten diese Patienten jedoch kein Ansprechen des Tumors, vertrugen sie diese nicht oder hatten einen Progress nach erfolgreicher Behandlung. Die folgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MDX010-20 zusammen (alle Details sind in Tabelle 4-65 wiedergegeben).

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studie MDX010-20

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1) Histologisch gesicherte Diagnose eines malignen Melanoms 2) Nicht resezierbares Melanom Stadium III oder IV 3) Mindestalter 18 Jahre 4) HLA-A2 *0201 positiv 5) Progress nach mindestens einer bzw. Nicht-Ansprechen (PR/CR) und/ oder Unverträglichkeit auf mindestens eine systemische Vorbehandlung mit mindestens einem Zyklus Interleukin 2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und/ oder Carboplatin 6) Behandlungsfreies Intervall von mindestens 28 bzw. 14 Tagen seit einer systemischen Behandlung	• Weiteres Karzinom mit einem krankheitsfreiem Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen kurativ behandeltes Basalzellkarzinom, squamöses Karzinom der Haut oder oberflächliches Blasenkarzinom; behandeltes Karzinom in situ der Cervix, Brust oder Blase) • Primäres okuläres Melanom • Aktive, unbehandelte Metastasen im Zentralnervensystem • Vorangegangene Therapie mit einem Anti-CTLA-4 Antikörper oder einem Tumorstabilisator • Autoimmunerkrankung • Schwangerschaft oder Stillzeit

7) Kontrazeptionschutz bei Mann und Frau 8) Lebenserwartung ≥ 4 Monate 9) Status 0 oder 1 gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 10) Normale Laborwerte (Blut, Leber, Niere) 11) HIV, HCV, HBV negativ, sofern nicht chronisch	• Unverträglichkeit gegen Bestandteile des Vakzins • Gesamtzustand, der eine adäquate Beurteilung der UE nicht zulässt • Ko-Medikation: Interleukin 2, Interferon oder einem weiteren Immuntherapie-Regime; zytotoxische Chemotherapie; immunsuppressive Substanzen; andere experimentelle Therapien; chronische Behandlung mit Corticosteroiden • Keine Fähigkeit zur Abgabe einer Einwilligungserklärung
--	---

PR: Partielles Ansprechen, Teilremission (*Partial Response*); CR: vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus, UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: CSR der MDX010-20 (1); gekürzt: die im Wortlaut vollständige Liste ist in [Tabelle 4-65](#) hinterlegt ([Anhang 4-F](#))

Beleg des medizinischen Zusatznutzens: Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus der MDX010-20 zum Nachweis des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber BSC zusammen.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse		
	IPI+PI+BSC (n=137)	PI+gp100+BSC (n=136)	IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC
Gesamtüberleben	Monate (95 % KI)		Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert
Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	10,12 (8,02; 13,80)	6,44 (5,49; 8,71)	0,66 (0,51; 0,87) 0,0026
	Überlebensrate (95 % KI)		Risikodifferenz (95 % KI) p
1-Jahresüberleben	0,456 (0,370; 0,541)	0,253 (0,181; 0,329)	0,21 (0,10; 0,32) p=0,0002
2-Jahresüberleben	0,235 (0,160; 0,315)	0,137 (0,080; 0,200)	0,09 (0,00; 0,19) p=0,04
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn und Woche 12	Die Verschlechterung in den Gesundheitszuständen bewegen sich für alle Gruppen in den Kategorien „kein Unterschied“, „wenig“ bis „moderat“.		Günstigere Einstufung um eine Kategorie (wenig vs. moderat): allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, physischer Funktionalität, Schmerzen; um zwei Kategorien (klinisch bedeutungslos vs. moderat): Obstipation. Ungünstigere Einstufung um 1 Kategorie (klinisch bedeutungslos vs. wenig): sozialer Funktionalität, Diarrhö. Statistisch signifikant nur Obstipation.

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse		
	IPI+PI+BSC (n=137)	PI+gp100+BSC (n=136)	IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC
Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)	Anteil Patienten (%)		Odds ratio [95% KI] p-Wert H ₀ : OR=1
UE CTCAE Grad ≥3	127 (96,9 %) 73 (55,7 %)	128 (97,0 %) 69 (52,3 %)	0,99 [0,24; 4,05] p=0,9913 1,15 [0,71; 1,87] p=0,5744
SUE	56 (42,7 %)	52 (39,4 %)	1,15 [0,70; 1,88] p=0,5805
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	17 (13,0 %)	5 (3,8 %)	3,79 [1,35; 10,59] p=0,0112
TAUE CTCAE Grad ≥3 irTAUE	106 (80,9 %) 34 (26,0 %) 81 (61,8 %)	104 (78,8 %) 16 (12,1 %) 42 (32,1 %)	1,14 [0,62; 2,09] p=0,6672 2,54 [1,32; 4,88] p=0,0051 3,47 [2,09; 5,77] p=<0,0001
TASUE irTASUE	24 (18,3 %) 18 (13,7 %)	5 (3,8 %) 1 (0,8 %)	5,70 [2,10; 15,44] p=0,0006 20,87 [2,74; 158,76] p=0,0033
<i>IPI: Ipilimumab; PI: Placebo; BSC: Best Supportive Care; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoffwechselvaccine); KI: Konfidenzintervall; p: Überschreitungswahrscheinlichkeit; n: Anzahl; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; UE: unerwünschtes Ereignis; CTCAE: geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); irTAUE: immunvermittelte (immune-related) therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse; irTASUE: immunvermittelte (immune-related) schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse</i> Quelle: CSR MDX010-20 (1).			

Patientenrelevanter Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben): Ipilimumab zeigt in der Behandlung von erwachsenen, bereits vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen erheblichen Zusatznutzen.

Das mediane Gesamtüberleben betrug im IPI+PI+BSC-Arm 10,12 Monate (95 % KI: 8,02; 13,80) und im PI+gp100+BSC-Arm 6,44 Monate (95 % KI: 5,49; 8,71). Zwischen dem IPI+PI+BSC-Arm und PI+gp100+BSC-Arm ergibt sich damit ein Unterschied von 3,68 Monaten. Der Vergleich zwischen der IPI+PI+BSC- und der PI+gp100+BSC-Gruppe zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen statistisch signifikanten Vorteil mit einer Hazard Ratio von 0,66 (95 % KI: 0,51; 0,87; p=0,0026) und indiziert damit eine Risiko Reduktion von 34 % für das Gesamtüberleben zugunsten des IPI+PI+BSC-Arms im Vergleich zur PI+gp100+BSC-Gruppe.

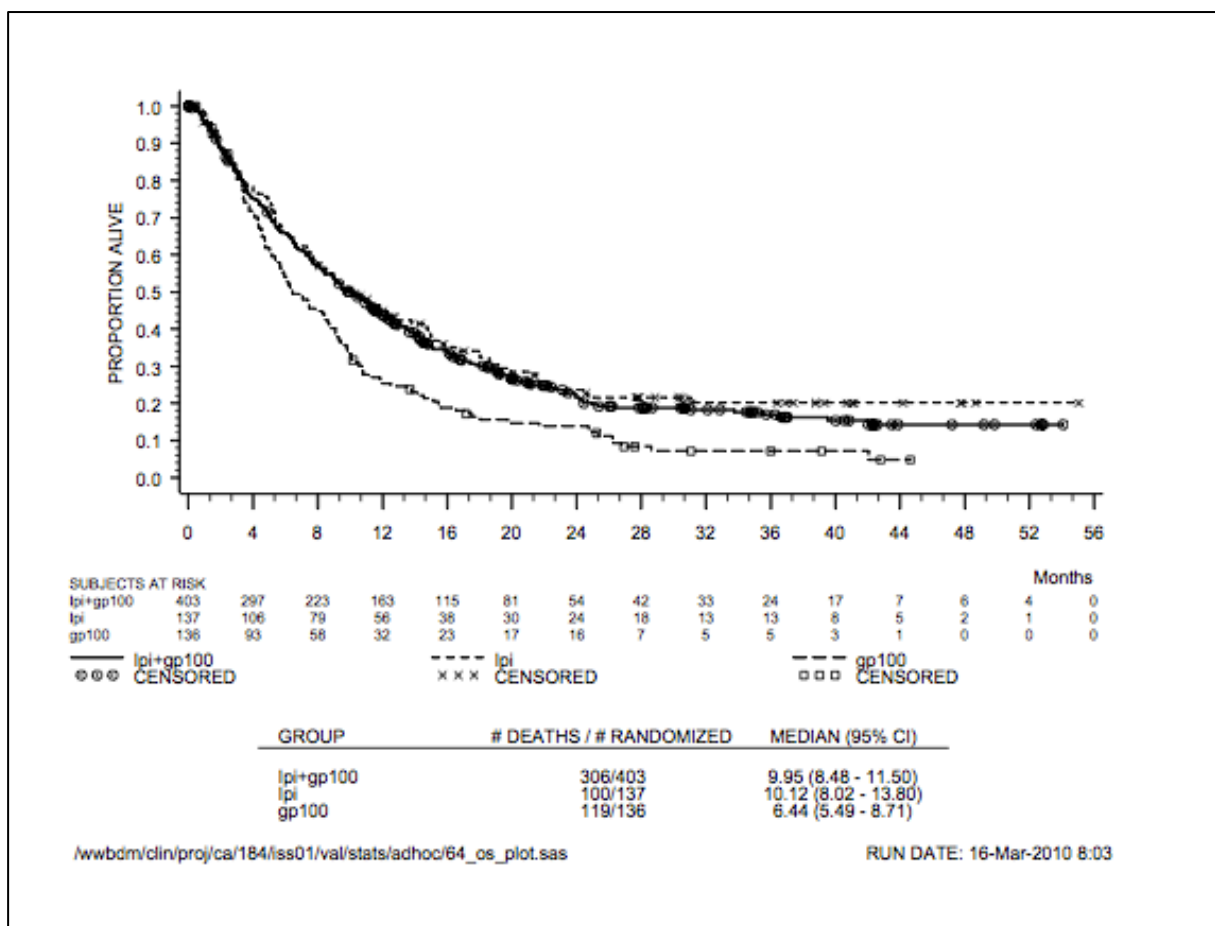
Das mediane Gesamtüberleben in den zwei mit Ipilimumab behandelten Studienarmen (IPI+gp100+BSC und IPI+PI+BSC) zeigt keinen signifikanten Unterschied. Es betrug im IPI+gp100+BSC-Arm 9,95 Monate (95 % KI: 8,48; 11,50) und zeigt im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben des IPI+PI+BSC-Arms (medianes Gesamtüberleben von 10,12 Monaten) keinen statistisch signifikanten Unterschied und eine HR nahe 1 (HR: 1,04 (95 % KI: 0,83; 1,30); p=0,7575). Die Analyse für die per-Protokoll-Population ergab konsistente Ergebnisse. Eine Beeinflussung durch gp100 hinsichtlich eines Überlebensvorteils für Ipilimumab ist als unwahrscheinlich zu betrachten (s. auch Sensitivitätsanalyse 3, Modul 4.3.1.3.1).

Bezüglich des medianen Gesamtüberlebens ergaben Sensitivitätsanalysen konsistente Ergebnisse (s. Modul 4.3.1.3.1). Dies betrifft sowohl die Ergebnisse der per-Protokoll *Ipilimumab (YERVOY®)*

Analyse als auch die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse bzgl. der Zensierung während der Untersuchungszeit von Patienten des IPI+PI+BSC-Arms (Sensitivitätsanalyse 1): Zensierung durch Rücknahme des Einverständnisses oder durch andere, nicht näher definierbare Gründe wurde dem Ereignis (Versterben) des jeweiligen Patienten gleichgesetzt. Eine weitere Sensitivitätsanalyse (Sensitivitätsanalyse 2), in der ein Studienabbruch wegen eines TAUE in der IPI+PI+BSC-Gruppe ebenfalls mit dem Ereignis (Versterben) gleichgesetzt wurde, zeigt sich ebenfalls ein konsistentes Ergebnis. In einer dritten Sensitivitätsanalyse wurde ein möglicher negativer Einfluss des gp100 auf das Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe untersucht (Sensitivitätsanalyse 3); erst bei Addition von 1,5 Überlebensmonaten pro Patient in der PI+gp100+BSC-Gruppe wäre der Überlebensvorteil für Ipilimumab nicht mehr signifikant (i.S.v. $p \geq 0,05$).

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (s. [Abbildung 4-1](#)) sind für alle drei Gruppen über die ersten vier Monate der Behandlung ähnlich. Danach trennt sich die Kurve der PI+gp100+BSC-Gruppe von den IPI+PI+BSC-Gruppen und bleibt für die Beobachtungsdauer getrennt mit einem Plateau für die Studienarme mit Ipilimumab.

Abbildung 4-1: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben, MDX010-20 (ITT Population)



Quelle: (1)

Die im Median gewonnenen zusätzlichen Lebensmonate verdeutlichen mögliche langfristige Effekte von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben nicht so eindeutig wie ein Vergleich der Überlebensraten: Die geschätzten 1- und 2-Jahresüberlebensraten waren in der IPI+PI+BSC

Gruppe mit 45,6 % (95% KI: 0,370; 0,541) und 23,5 % (0,160; 0,315) signifikant höher als in der Pl+gp100+BSC Gruppe mit 25,3 % (0,181; 0,329) und 13,7 % (0,080; 0,200).

Die Berechnungen der Risikodifferenz zeigen für das 1-Jahresüberleben einen statistisch hoch signifikanten Unterschied (0,21, $p=0,0002$), für das 2-Jahresüberleben einen statistisch signifikanten Unterschied (0,09, $p=0,04$). Diese Ergebnisse werden durch das jeweilige Relative Risiko von 1,84 für das Einjahresüberleben und 1,67 für das Zweijahresüberleben sowie dem zugehörigen 95% KI bestätigt.

Auch das Maß des mittleren Gesamtüberlebens kann als ergänzendes Maß zur Darstellung der Verbesserung der Mortalität herangezogen werden und bestätigt den Vorteil von Ipilimumab für das Gesamtüberleben gegenüber der Kontrollgruppe (40), wird im vorliegenden Dossier aber nicht für die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Weitere in der MDX010-20 erhobene Wirksamkeitsendpunkte, die das Ansprechen auf Ipilimumab untersuchen und für die vergleichende Auswertung vorliegen, sind „Rate des besten Gesamtansprechens (*Best Overall Response Rate*, BORR)“, „Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR)“ und „Progressionsfreies Überleben (*Progression free survival*, PFS)“. Sie werden nicht in der Zusatznutzenbewertung herangezogen, zeigen aber statistisch signifikant bessere Ergebnisse als die Vergleichstherapie und bestätigen somit die Konsistenz des Vorteils von Ipilimumab für das Gesamtüberleben gegenüber der Kontrollgruppe:

Die BORR für IPI+Pl+BSC lag mit 10,9 % (95 % KI: 6,3 %; 17,4 %) signifikant oberhalb der BORR für Pl+gp100+BSC mit 1,5% (95 % KI: 0,2; 5,2, $p=0,0012$). Die DCR für IPI+Pl+BSC lag mit 28,5 % (95 % KI: 21,1%; 36,8%) signifikant oberhalb der Rate für Pl+gp100+BSC mit 11,0% (95 % KI: 6,3; 17,5, $p=0,0002$). Auch PFS zeigte trotz eines numerisch vergleichbaren medianen PFS von 2,86 Monaten im IPI+Pl+BSC-Arm vs. 2,76 Monaten im Pl+gp100+BSC-Arm mit einem Hazard Ratio von 0,64 (95% KI: 0,50; 0,83) einen statistisch signifikanten, erheblichen Vorteil für IPI+Pl+BSC, d.h. das Risiko eine Progression zu erleiden, wird statistisch signifikant um 36% reduziert (1).

Zusammenschau der Mortalitäts-Endpunkte (Gesamtüberleben): Gemäß §5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 5. Kap. VerO-GBA belegt die MDX010-20 für Ipilimumab im höchsten patientenrelevanten Endpunkt Mortalität eine nachhaltige und gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens Gesamtüberleben durch die erhebliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens sowie durch die Verbesserung der 1- und 2-Jahresüberlebensraten. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die das Ansprechen des Tumors auf Ipilimumab untersuchen, bestätigen die Konsistenz für das signifikant verbesserte Gesamtüberleben für Ipilimumab gegenüber BSC.

- Ipilimumab ist die erste zugelassene Therapieoption im Anwendungsgebiet, die eine signifikante erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens und zeigt damit eine nachhaltige und gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens.
- Ein erheblicher Zusatznutzen für Ipilimumab für die Gesamtmortalität ist belegt.

Patientenrelevanter Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nahm in allen Studiengruppen während der Induktionsphase nur geringfügig ab: Für die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität und die erfassten Symptome bewegen sich die Veränderungen im Bereich keine, wenig, moderat; die Kategorie mit der stärksten Ausprägung der Veränderung (viel) war nicht besetzt.

Im Vergleich zum Pl+gp100+BSC-Arm war die Veränderung im IPI+Pl+BSC-Arm in den Dimensionen allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie physische Funktionalität und bei zwei Symptomen (Obstipation und Schmerzen) günstiger, ungünstiger jeweils in einer Dimension der Lebensqualität (sozialer Funktionalität) und bei einem Symptom (Diarrhö). Eine statistisch signifikante, geringere Ausprägung der Veränderung war einzig bei dem Symptom Obstipation zu Gunsten von Ipilimumab gegeben.

Aufgrund der geringen Rücklaufrate (unter 65 %) zum zweiten Erhebungszeitpunkt in Woche zwölf wird das Verzerrungspotenzial hoch eingestuft, sodass folglich nur ein Hinweis auf einen möglichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

- Es wird kein Zusatznutzen von Ipilimumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Patientenrelevanter Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit): Verträglichkeit wurde anhand von allen behandlungsspezifischen unerwünschten Ereignissen (UE, *treatment-emergent adverse events*), behandlungsspezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TAUE, *drug-related adverse events*), schwerwiegenden therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TASUE) sowie UE, die zum Studienabbruch geführt haben, operationalisiert.

Zusätzlich wurden immunvermittelte TAUE (irTAUE) und TASUE (irTAUE) operationalisiert, die auf den Wirkmechanismus von Ipilimumab (T-Zellstimulation durch CTLA-4-Inhibition) zurückzuführen sind (s. auch Modul 2.1.2). Das mögliche Auftreten von irTAUE / irTASUE wurde in der Studie MDX010-20 besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit irTAUE / TASUE waren Bestandteil des Studienprotokolls.

Der Vergleich der IPI+Pl+BSC-Gruppe und der Pl+gp100+BSC-Gruppe zeigt eine vergleichbare Häufigkeit an Patienten mit UE (96,9 % vs. 97,0 % der Patienten), SUE (42,7 % vs. 39,4 % der Patienten) und TAUE (80,9 % vs. 78,8 % der Patienten). Ein Studienabbruch infolge eines UE ist unter der Therapie mit Ipilimumab signifikant häufiger eingetreten (13,0 % vs. 3,8 %). Der Anteil Patienten mit TAUE mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 sowie TASUE lag unter Therapie mit IPI+Pl+BSC signifikant höher (26,0 % vs. 12,1 % bzw. 18,3 % vs. 3,8 %).

Patienten mit irTAUE wurden unter Ipilimumab signifikant häufiger berichtet (61,8 % vs. 32,1 %), auch in der Ausprägung schwerwiegend (13,7 % vs. 0,8 %). Diese Häufigkeit kann den signifikanten Unterschied im Auftreten von Patienten mit TAUE mit einem Schweregrad $\geq$ drei erklären.

Sensitivitätsanalysen bzgl. des Verträglichkeitsprofils von gp100 zeigen (Sensitivitätsanalysen 4 und 5, s. 4.3.1.3.1.2), dass auch hinsichtlich der Verträglichkeit der gp100-Arm als ein BSC-Arm betrachtet werden kann. So wurde in einer Sensitivitätsanalyse das Verträglichkeitsprofil des Pl+gp100+BSC-Arms um die irTAUE (Sensitivitätsanalyse 4)

bzw. um die UE an der Injektionsstelle (Sensitivitätsanalyse 5) bereinigt, deren Auftreten unter BSC ohne gp100 nicht zu erwarten ist. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind mit der Primäranalyse konsistent.

Ein Vergleich mit BSC weist für Ipilimumab wegen der irTAUE in einigen Verträglichkeitsaspekten erwartungsgemäß einen signifikanten Nachteil auf. Eine Betrachtung von UE der Schweregrade 3-4 von im Anwendungsgebiet nicht-zugelassenen oder experimentellen Substanzen, die in der klinischen Routine alternativ zu Ipilimumab eingesetzt werden könnten, zeigt, dass diese wenigstens bei so vielen Patienten vorkommen wie die irTAUE bei Patienten unter Ipilimumab-Therapie (s. [Tabelle 4-44](#)). Dabei handelt es sich bei Nebenwirkungen alternativer Substanzen (z.B. Zytostatika), basierend auf den unterschiedlichen Wirkmechanismen i.d.R. nicht um irTAUE (sondern um z.B. hämatologische Nebenwirkungen im Falle von Zytostatika).

Untersuchungen zu Patientenpräferenzen (im Rahmen einer Studie mit Interferon-alfa) bei Patienten mit malignen Melanomen deuten zudem darauf hin, dass Patienten im Anwendungsgebiet für die Aussicht eines möglichen Therapieerfolgs ein hohes Risiko in Kauf nehmen von TAUE/ TASUE betroffenen zu sein, und eine Therapie (im Rahmen einer Studie mit einer Polychemotherapie CVD) mit einer aktiven Substanz gegenüber keiner Therapie bevorzugt wird (s. [4.3.1.3.1.2](#)).

Für das Vorgehen beim Auftreten irTAUE sind in der Fachinformation von YERVOY® spezifische Richtlinien festgelegt, die je nach Schweregrad eine Unterbrechung oder Beendigung der Therapie und/oder eine Therapie mit Corticosteroiden oder Immuntherapeutika empfehlen. Bei Anwendung können die Nebenwirkungen meist effektiv behandelt werden und klingen in Abhängigkeit von der Organlokalisation im Allgemeinen noch während des Induktionsregimes wieder ab (s. [4.3.1.3.1.2](#)).

Zusammengefasst lässt sich daher Folgendes in Bezug auf Verträglichkeit feststellen:

- Es ist kein Zusatznutzen von Ipilimumab für die Verträglichkeit belegt.
- Das Verträglichkeitsprofil zeigt die erwartbaren irTAUE, die auf den Wirkmechanismus (T-Zellaktivierung durch CTLA-4-Inhibition) zurückgehen und gegenüber dem nicht anti-neoplastischen BSC signifikant häufiger sind.
- Signifikante Vorteile von BSC hinsichtlich der therapiebedingten Morbidität (Verträglichkeit) sind zu erwarten, da BSC per definitionem nicht auf den Tumor wirkt und somit keine Nebenwirkungen einer anti-neoplastischen Therapie auftreten. irTAUE können den Nutzen von Ipilimumab aber nicht infrage stellen, da für einen patientenrelevanten und zweckmäßigen Vergleich der Verträglichkeit Substanzen herangezogen werden sollten, die im Anwendungsgebiet das gleiche Therapieziel, nämlich die Verlängerung des Gesamtüberlebens, haben.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie MDX010-20 wurde für die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab Ausmaß herangezogen. Die Studie MDX010-20 ist eine RCT von hoher Evidenz und Ergebnissicherheit, da die methodischen Anforderungen an eine qualitativ gut durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie erfüllt wurden und sich nach

Überprüfung keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotential auf Studienebene ergeben. Sie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie zum Beleg eines Zusatznutzens.

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Morbidität (Gesamtüberleben) belegen für die Patienten im Anwendungsgebiet unter Behandlung mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erstmalig einen signifikanten Überlebensvorteil. Die bislang nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens ist gegeben durch die erhebliche, d.h. sogar erstmalig überhaupt signifikante Verlängerung des medianen Überlebens und die signifikante Verbesserung des 1- und 2-Jahresüberlebens gegenüber BSC.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen; unter beiden Interventionen nimmt die gesundheitsbezogene Lebensqualität geringfügig ab. Ein Hinweis für Zusatznutzen für die gesundheitsbezogen Lebensqualität kann abgeleitet werden.

Die Ergebnisse zu dem patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen vergleichbare Häufigkeit von Patienten mit TAUE, jedoch erwartbare höhere Häufigkeiten von Patienten mit irTAUE/irTASUE, die auf den Wirkmechanismus (T-Zellaktivierung durch die CTLA-4-Inhibition) von Ipilimumab zurückzuführen sind und damit auch signifikant höhere Häufigkeiten von Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten. Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass sich trotz dieses signifikant häufigeren Auftretens die Lebensqualität nicht erheblich änderte (s. Modul 4.3.1.3.1.1). Zweckmäßig und patientenrelevant ist ferner, das Verträglichkeitsprofil von Substanzen zu berücksichtigen, die in der klinischen Routine alternativ zu Ipilimumab eingesetzt werden.

Die folgende Tabelle fasst die Bewertung des Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammen.

Tabelle 4-6: Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber BSC, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit

Patientenrelevanter Endpunkt	Zusammenfassende Bewertung		
	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit	Begründung
Gesamtüberleben			
Medianes Gesamtüberleben	erheblich	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens Gesamtüberleben durch die erhebliche Verlängerung der medianen Überlebensdauer.
Überlebensraten	erheblich	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens Gesamtüberleben durch die erhebliche Verbesserung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patientenrelevanter Endpunkt	Zusammenfassende Bewertung		
	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit	Begründung
			der 1- und 2-Jahresüberlebensraten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Zusatznutzen	Hinweis	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Hohes Verzerrungspotential, da nur Daten von <65% der Patienten zur 12-Wochen-Visite vorliegen. - Die Verschlechterung in den Gesundheitszuständen bewegen sich für alle Gruppen in den Kategorien „kein Unterschied“, „wenig“ bis „moderat“. - Günstigere Einstufung nach IPI+PI+BSC um eine Kategorie (wenig vs. moderat): allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität, physischer Funktionalität, Schmerzen; um zwei Kategorien (klinisch bedeutungslos vs. moderat): Obstipation (statistisch signifikant). - Ungünstigere Einstufung nach IPI+PI+BSC um eine Kategorie (klinisch bedeutungslos vs. wenig): soziale Funktionalität, Diarrhö.
Therapiebezogene Morbidität (Verträglichkeit)			
UE CTCAE Grad ≥ 3	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie
SUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Niedriges Verzerrungspotential - Es wurden keine signifikanten Unterschiede zu BSC in den Raten an Patienten mit UE und SUE gefunden
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Für IPI wurde eine signifikant höhere Rate an Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben, gefunden
TAUE CTCAE Grad ≥ 3 irTAUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential
TASUE irTASUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den TAUE gefunden - Für Ipilimumab wurden signifikant höhere Raten an Patienten mit TAUE vom CTCAE Grad ≥ 3, TASUE, ir TAUE und irTASUE gefunden; irTAUE und irTASUE werden auf den Wirkmechanismus (CTLA-4 Inhibition) von Ipilimumab zurückgeführt
BSC: Best Supportive Care; IPI: Ipilimumab; PI: Placebo; UE: behandlungsspezifisches unerwünschtes Ereignis; CTCAE: geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; irTAUE: immunvermittelte (immune-related) unerwünschte Ereignisse; irTASUE: immunvermittelte (immune-related) schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse; CTLA: zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen)			

Zusammenschau: Die Ergebnisse der Bewertung zeigen in der Zusammenschau einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für Erwachsene mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) malignen Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Mit dem vorgelegten Nutzendossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Ipilimumab (YERVOY®) im Anwendungsgebiet – erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor bereits eine Therapie erhalten haben – auf Basis randomisierter, kontrollierter klinischer Studien (RCT) belegt.

Im Anwendungsgebiet sind bislang keine zugelassenen Therapieoptionen verfügbar, die das Gesamtüberleben nachweislich verbessern; die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab (YERVOY®) erfolgt daher im Vergleich zu *Best Supportive Care* (BSC) i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten. Dies entspricht der Definition der Geschäftsstelle des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (29).

Die Fragestellung ist daher: Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab (YERVOY®) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) im Vergleich zu BSC zu bewerten.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Folgende Selektionskriterien zum Ein- und Ausschluss werden definiert: Patientenpopulation, Intervention, Endpunkte (Zielgrößen), Studientyp, Vergleichstherapie, Studiendauer und Sprache.

- **Patientenpopulation (E1)**
 - Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben.
- **Intervention (E2)**
 - Die Intervention ist Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg alle drei Wochen.
- **Endpunkte (E3)**
 - Als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens werden Endpunkte herangezogen, die in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im 2. Kapitel §§11, 13 und im 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 mit Morbidität, Mortalität und Lebensqualität definiert sind.
 - Berücksichtigt werden daher Studien, die die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität in der Ausprägung Gesamtüberleben (OS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) der Patienten und Morbidität in der Ausprägung Verträglichkeit von Ipilimumab untersuchen.
- **Studientypen (E4)**
 - Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen kann mittels prospektiver, randomisierter kontrollierter klinischer Studien (RCT) am besten bewertet werden. Die Suchstrategie begrenzt deshalb die Suche auf abgeschlossene RCTs.
 - Nach Meta-Analysen oder systematischen Reviews wird nicht explizit recherchiert, da nicht zu erwarten ist, dass diese in der frühen Phase der Inverkehrbringung (Erstzulassung 25.03.2011 in den USA) von Ipilimumab vorliegen.
- **Vergleichstherapie (E5)**
 - Als Vergleichstherapien werden alle Therapieoptionen in Betracht gezogen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten. Dies entspricht der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA fasst diese unter dem Begriff *Best Supportive Care* (BSC) zusammen.

- **Publikationstyp (E6)**
 - Es ist eine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt, sodass eine Einschätzung der Studienergebnisse möglich ist
- **Studiendauer**
 - Bezüglich der Studiendauer werden keine Einschränkungen gemacht, da die Studiendauer ein Teil der Zielgröße Gesamtüberleben darstellt.
- **Sprachen**
 - Bezüglich der Sprache werden keine Einschränkungen gemacht.

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ipilimumab

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien sofern nicht anders vermerkt)
E1	Patientenpopulation	• Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen • Oben genannte Patienten, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben
E2	Intervention	• Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg alle drei Wochen
E3	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität: Gesamtüberleben (OS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Therapiebedingte Morbidität: Verträglichkeit
E4	Studientyp	• Randomisierte kontrollierte Studien
E5	Vergleichsintervention	• BSC, i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten
E6	Publikationstyp	• Studienbericht oder Vollpublikation verfügbar, der/ die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt
	Studiendauer, Sprache	• keine Einschränkung
OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health Related Quality of Life</i>)		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten [4.3.1](#) und [4.3.2](#), jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in [Anhang 4-A](#) zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Da eine Zulassung von Ipilimumab weltweit noch nicht länger als 12 Monate besteht und keine indirekten Vergleiche herangezogen werden, wurde auf eine bibliografische Literaturrecherche verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in [Anhang 4-B](#) zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Recherche erfolgte am 17.11.2011 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org und in der *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal). Gemäß den beschränkten Suchmöglichkeiten wurden die Schlagwörter *Melanoma (metastatic, advanced oder unresectable)*, Ipilimumab (oder MDX-010, MDX-101, YERVOY®) verwendet.

Die Suchstrategie und die vollständigen Rechercheergebnisse sind im [Anhang 4-B](#) ersichtlich.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten [4.2.3.2](#) und [4.2.3.3](#) beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der relevanten Studien, die sich aus der Registerrecherche vom 17.11.2011 und der Studienliste von B-MS ergeben, erfolgt gemäß der unter [4.2.2](#) beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien und wird von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die

Ergebnisse jedes einzelnen Reviewers werden denen des zweiten Reviewers gegenübergestellt, Unstimmigkeiten werden zusammen diskutiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#)):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung von Verzerrungspotenzialen werden Angaben zur Studie gemäß den Kriterien des Bewertungsbogens in [Tabelle 4-66 Anhang 4-G](#) extrahiert. Von der oben beschriebenen Anforderung an die Methodik durch den G-BA wird nicht abgewichen.

Zur Extraktion werden die klinischen Studienberichte (CSR) der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Bei der Beurteilung der Methodik der Studie werden die für das Studiendesign gültigen Kriterien herangezogen, um mögliche Verzerrungspotentiale der Studie, die die Aussagekraft der Studienergebnisse einschränken könnten, abzuschätzen. Um Verzerrungen auf Studienebene hinsichtlich der Selektion der Studienpopulation auszuschließen, wird überprüft, ob in der Studie adäquate Methoden zur Erzeugung der Randomisierungssequenz angewandt und sichergestellt worden sind, so dass die Sequenz den Behandlern verborgen blieb.

In Übereinstimmung mit den Vorgaben aus der VerFO-GBA wird, um Verzerrungspotentiale auf der Endpunktebene zu bewerten, der Umgang mit Drop-outs in den statistischen Analysen bewertet. Eine Analyse der Daten der ITT-Population wird dabei als Methode mit einem geringen Verzerrungspotential betrachtet. Für ein RCT mit hoher Evidenz ist in der Regel eine Verblindung sowohl der Patienten als auch der Behandler Voraussetzung. Weiterhin wird nicht nur die Methodik der Studie, sondern auch die Art und Weise der Darstellung der Ergebnisse kritisch betrachtet. Alle im Studienprotokoll festgelegten Zielgrößen werden auf Vollständigkeit der Berichterstattung überprüft. Modul [4.3.1.2.2](#) und [Anhang 4-G](#) fassen die Ergebnisse dieser Prüfung zusammen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten [4.3.1](#) und [4.3.2](#), jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem

CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die relevanten selektierten RCT werden gemäß der ITEM 1 bis 14 des CONSORT Statements beurteilt. Dabei werden sowohl die Checkliste (2) als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEM (3) zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen. Das Ziel der Studie, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein (ITEM 3-6). Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (ITEM 7, 8 -12).

Die Darstellung der Ergebnisse wird zunächst beurteilt nach den Angaben zur Zahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika und der grafischen Darstellung des Patientenflusses; Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel müssen klar und transparent beschrieben sein (ITEM 13 -16). Die Ergebnisse werden anschaulich dargestellt und beschrieben. Zur Beurteilung der Wirksamkeit werden neben den statistische Angaben des p-Wertes auch Angaben zu z. B. Konfidenzintervallen der Effektschätzer gemacht. Weiterhin wird die Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen überprüft. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, wird dargestellt, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert wurden. Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind vorsichtig zu interpretieren, da sie meist nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt sind (ITEM 17 – 18, IQWiG (4)). Als weiteres wichtiges Ergebnis werden alle relevanten unerwünschten Ereignisse (UE) dargestellt (ITEM 18).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst laut der definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studiensélection erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen (nicht resezierbar oder metastasiert), die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben.

Diese Patientenpopulation weist Charakteristika auf, die prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf darstellen und die so potentiell Ergebnisse von Interventionsstudien beeinflussen können (s. auch Modul 3.2.1). In Subgruppenanalysen kann der mögliche Einfluss von Patientencharakteristika untersucht werden.

Als therapeutisch relevante Charakteristika sind neben der Tumor-Stadieneinteilung (nicht resezierbares Stadium III oder IV) und dem M-Status der Metastasierung, auch Alter, Geschlecht und Ethnie der Patienten zu nennen. Darüber hinaus spielen die Dauer der Erkrankung, die Art der Metastasierung und die Höhe der Konzentration der Serum-Lactatdehydrogenase (LDH) als prognostische Faktoren eine Rolle und werden als Patientencharakteristika berücksichtigt.

Im Folgenden werden die in der Ergebnisanalyse betrachteten Charakteristika mit einer Abschätzung des prognostischen Faktors für das Gesamtüberleben beschrieben.

Alter, Geschlecht und Ethnie: Das Auftreten eines Melanoms betrifft hauptsächlich Patienten im mittleren Alter, d. h. 60 % der Patienten sind jünger als 65 Jahre (5). Das Alter spielt in früheren Stadien der Erkrankung eine prognostische Rolle (6). Für das Stadium IV lässt sich das Alter allerdings nicht mehr als prognostischer Faktor nachweisen (7). Für den Faktor Geschlecht gilt, dass er ebenfalls als prognostischer Faktor im Stadium III gilt, allerdings zu einem geringeren Grad als das Alter. Für das Stadium IV ist das Geschlecht als prognostischer Faktor umstritten (7). Für den Faktor Ethnie gibt es Hinweise, dass bei der nicht-weißen Bevölkerung das maligne Melanom mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (8).

Erkrankungsdauer: Die Dauer der Erkrankung spielt als prognostischer Faktor eine geringe Rolle. Anhand der Erfassung der Dauer der Erkrankung kann jedoch dargestellt werden, ob sich die Patientenpopulation einer Studie in einem in Bezug auf die Erkrankungsdauer in einem ähnlichen Krankheitsstadium befindet.

M-Stadium der der Metastasierung: Vorhandensein und Lokalisierung der Metastasierung ist durch die M-Stadien klassifizierbar und ein Prognosefaktor. M bezeichnet dabei das *Ipilimumab (YERVOY®)*

Vorhandensein bzw. M0 das Fehlen von Fernmetastasen. Liegen Fernmetastasen vor, so werden sie nach ihrer Lokalisation mit M1a für Haut, Subkutan oder Lymphknoten, M1b für Lunge und M1c für alle anderen Organmetastasen bezeichnet. Hinsichtlich der 1-Jahresüberlebensrate haben Patienten im Stadium M1a die beste Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen (9).

Lactatdehydrogenase (LDH): Im Stadium IV gibt es nur einen serologischen Parameter, der sich als Prognosefaktor erwiesen hat. So wiesen Studien nach, dass mit einer pathologisch erhöhten Konzentration des LDH im Vergleich zu normalen Konzentrationen eine signifikant reduzierte Überlebenszeit einhergeht (9).

Vorbehandlung mit Interleukin-2 (IL-2): Hochdosierte Interleukin-2 Therapie zeigte in klinischen Studien bei einem kleinen Anteil der Patienten eine dauerhafte Antwort hinsichtlich eines progressionsfreien Überlebens (10); (11) und wird in den USA als zugelassene Substanz eingesetzt (s. Modul 2.1.2). Da es sich bei IL-2 ebenfalls um eine Immuntherapie handelt, sollte mittels der Stratifizierung getestet werden, ob die (in den USA häufige) Vorbehandlung einen Einfluss auf die Behandlung mit Ipilimumab hat.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß §3 Abs. 2 und 1 5. Kap. Verfo-GBA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität herangezogen.

Mortalität (Gesamtüberleben): Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (13). Auch in einem kürzlich veröffentlichten *Rapid Report* des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel beschrieben (12). Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt, wie in Studien dieser Art üblich, über eine Überlebenszeitanalyse ebenso wie durch eine Darstellung von Überlebensraten für bestimmte Zeitintervalle (bspw. 1-Jahresüberlebensrate). Das Gesamtüberleben ist insbesondere bei immuntherapeutisch wirkenden Substanzen wie Ipilimumab als zu untersuchender Endpunkt in Studien empfehlenswert, da eine messbare Tumorantwort im Gegensatz zu zytotoxisch wirkenden Substanzen oft erst mit deutlicher zeitlicher Verzögerung eintritt (s. auch Darstellung des Wirkmechanismus in Modul 2.1.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Neben generischen Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität wie den SF-36 gibt es für Patienten mit Tumorerkrankungen spezifische validierte Erhebungsinstrumente wie den EORTC QLQ-C30.

Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit): Die Verträglichkeit (i.S.v. UE, UE, die zum Studienabbruch geführt haben, SUE, TAUE und TASUE) ist ein patientenrelevanter Endpunkt i.S. der therapiebedingten Morbidität. Zusätzlich werden irTAUE bewertet, die auf den Wirkmechanismus (T-Zell-Aktivierung durch CTLA-4-Inhibition) zurückgehen. Das mögliche Auftreten von irTAUE wurde in den Studien mit Ipilimumab besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit irTAUE waren Bestandteil der Studienprotokolle.

Diese für die Zusatznutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind zusammen mit der Begründung für die Validität und der Patientenrelevanz in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-8: Berücksichtigte Endpunkte Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität

Endpunkt	Patientenrelevanz, Validität
Mortalität (Medianes Gesamtüberleben)	Das mediane Gesamtüberleben ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt. Die Lebenszeitanalyse wird über die Kaplan-Meier-Methode, eine validierte Methode, vorgenommen.
Mortalität (Überlebensraten)	Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten charakterisieren das Langzeitüberleben aus einer anderen Perspektive. Die Überlebensraten sind aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet und beschreiben die Überlebenszeitkurve an zwei Schwellenwerten. Sie sind von vergleichbarer Validität und Patientenrelevanz wie das mediane Gesamtüberleben.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Die Lebensqualität ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt; die eingesetzten Fragebögen werden hinsichtlich ihrer Validität beurteilt. Nur validierte Fragebögen werden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.
Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)	Unerwünschte Ereignisse reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität). Die Schwere und Häufigkeit sind patientenrelevant. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der vorliegenden Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert.

Weitere Endpunkte

Weitere Endpunkte zur Wirksamkeit i.S. des Tumoransprechens auf eine Therapie mit Ipilimumab, die in Studien im Anwendungsgebiet berichtet werden, sind beispielsweise Progressionsfreies Überleben (PFS), Rate des besten Gesamtansprechens (BORR), Krankheitskontrollrate (DCR). Auf die Darstellung von Ergebnissen zu diesen Endpunkten wird im vorliegenden Dossier verzichtet, sofern die identifizierten Studien Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben aufweisen. Weitere Maße zur Darstellung des Gesamtüberleben (mittleres Gesamtüberleben oder explorative Darstellungen zum langfristigen Überleben) werden ebenfalls nicht dargestellt und zur Bewertung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogen, sofern das mediane Gesamtüberleben und die Überlebensraten berichtet sind.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus *Intention-to-treat*-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels *Hedges' g*, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des *Odds Ratio* durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels *Forest Plots* zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur ein RCT eingeschlossen werden kann.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens in Europa wurden drei Sensitivitätsanalysen bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts Gesamt mortalität durchgeführt (siehe EPAR, (14)). Eine dieser drei Sensitivitätsanalysen (Sensitivitätsanalyse 3) sowie zwei eigens für dieses Dossier zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen (Sensitivitätsanalysen 4 und 5) untersuchen, ob der Pl+gp100+BSC-Arm der eingeschlossenen Studie MDX010-20 der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspricht bzw. ob potentielle Abweichungen von dieser Annahme die Bewertung des Zusatznutzens beeinflussen. [Tabelle 4-9](#) fasst die im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen zusammen.

Tabelle 4-9: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen im Dossier zur eingeschlossenen Studie MDX010-20

#	Endpunkt	Durchgeführt im Rahmen des Zulassungsverfahrens (ja/nein)	Fragestellung	Methodik
1	Medianes Gesamtüberleben	ja	Effekt der Zensierung bezüglich Zensierung, die indikativ für ein Behandlungsversagen von Ipilimumab sein könnte (i.S.v. Rücknahme der Einverständniserklärung oder Kategorie „andere nicht spezifizierte Gründe“)	Patienten mit Zensierung bezüglich des Gesamtüberlebens, bei denen der Grund für die Zensierung indikativ für ein Behandlungsversagen sein könnte (i.S.v. Rücknahme der Einverständniserklärung oder Kategorie „andere nicht spezifizierte Gründe“), wurden in den Studienarmen IPI+gp100+BSC und IPI+Pl+BSC als Ereignis gezählt. Im Pl+gp100+BSC-Arm wurden keine Veränderungen vorgenommen.
2	Medianes Gesamtüberleben	ja	Effekt der Zensierung bezüglich TAUE unter Ipilimumab-Behandlung, die zum Studienabbruch geführt haben.	Patienten mit Zensierung bezüglich des Gesamtüberlebens in den Studienarmen IPI+gp100+BSC und IPI+Pl+BSC, bei denen als Grund für die Zensierung TAUE angegeben wurden, wurden in diesen Studienarmen als Ereignis bezüglich des OS gezählt. Im Pl+gp100+BSC-Arm wurden keine Veränderungen vorgenommen.
3	Medianes Gesamtüberleben	ja	Potentiell negativer Effekt von gp100 auf das Gesamtüberleben im Kontrollarm Pl+gp100+BSC.	Der Überlebenszeit der Patienten, die mit gp100 behandelt wurden, wurden jeweils 1,1 Lebensmonate hinzuaddiert. Mit diesen verlängerten Überlebenszeiten wurde die Primäranalyse wiederholt. In einem zweiten Schritt wurden noch konservativer 1,5 bzw. 1,9 Lebensmonate hinzuaddiert. In den Armen mit Ipilimumab wurden keine Veränderungen vorgenommen.
4	Sicherheitsprofil von gp100 (Verträglichkeit)	nein durchgeführt eigens für das Nutzendossier	Potentiell negativer Effekt von gp100 auf das Sicherheitsprofil von BSC im Kontrollarm Pl+gp100+BSC bezüglich immunvermittelter UE.	Zur Analyse des Endpunkts Verträglichkeit von gp100 wurde angenommen, dass sämtliche UE im Pl+gp100+BSC-Arm, die mit einer Immunantwort in Verbindung stehen, mit der Behandlung mit gp100 kausal in Zusammenhang stehen. In der Analyse der Anzahl an Patienten mit UE, SUE, TAUE, TASUE und UE, die zum Studienabbruch

				geführt haben, wurden die Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Immunantwort stehen, im Pl+gp100+BSC-Arm ausgeschlossen. In den IPI-Armen wurden keine Veränderungen vorgenommen.
5	Sicherheit profil von gp100 (Verträgli- chkeit)	nein durchgefü- hrt eigens für das Nutzenpro- fil	Potentiell negativer Effekt von gp100 auf das Sicherheitsprofil von BSC im Kontrollarm Pl+gp100+BSC bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle.	Für den Endpunkt Verträglichkeit wurde angenommen, dass sämtliche UE im Pl+gp100+BSC-Arm, die direkt an der Injektionsstelle aufgetreten sind, mit der gp100-Behandlung zusammenhängen. In der Analyse der Verträglichkeit (UE, SUE, TAUE, TASUE, UE, die zum Studienabbruch geführt haben) wurden die Ereignisse, die direkt an der Injektionsstelle aufgetreten sind, bei Patienten im Pl+gp100+BSC-Arm nicht gezählt. Mit dieser Sensitivitätsanalyse wurde also das Sicherheitsprofil des Pl+gp100+BSC -Arms um die Ereignisse bereinigt, die mit der Applikationsform der experimentellen Medikation gp100 im Zusammenhang stehen könnten (pessimistisches Szenario). In den IPI-Armen wurden keine Veränderungen vorgenommen.

Die Sensitivitätsanalysen (Nr. 1-3) bzgl. des Gesamtüberlebens wurden entsprechend der prospektiv geplanten Primäranalyse berechnet (s. [4.3.1.3.1](#)). Dazu wurde das mediane Überleben nach einem und zwei Jahren, sowie die Hazard Ratio der drei Behandlungsarme bestimmt. Die Hazard Ratio und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall wurde mittels eines Cox-proportional Hazard Modell berechnet, stratifiziert nach dem M-Stadium (M0, M1a, M1b vs. M1c) und der vorangegangenen IL-2-Behandlung. Zudem wurden – wie für die Primäranalyse – 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte gemäß der Mantel-Haenszel-Analyse berechnet. Die Analysen zum Gesamtüberleben wurden für die ITT Population berechnet.

Für die zwei Sensitivitätsanalysen (Nr. 4-5) bzgl. der Verträglichkeit von gp100 wird das Sicherheitsprofil des Pl+gp100+BSC-Arms um die spezifischen Ereignisse (irTAUE/irTASUE bzw. UE an der Injektionsstelle) bereinigt, die mit dem experimentellen Tumorstoff gp100 im Zusammenhang stehen könnten. Hierdurch kann sich für den Pl+gp100+BSC-Arm ein Sicherheitsprofil ergeben, das wahrscheinlich näher am Sicherheitsprofil von BSC liegt. Die Analyse wurde wie die Hauptanalyse zur Verträglichkeit durchgeführt, indem die Inzidenzen für die oben genannten Kategorien an Ereignissen und wiederum Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen und zugehörigen p-Werten bestimmt wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt [4.2.5.4](#) beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodi-

fikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

In der MDX010-20 Studie wurden a priori im statistischen Analyseplan definierte Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf den Behandlungseffekt bezüglich des Wirksamkeitsendpunkts Gesamtüberleben zu untersuchen. Die Subgruppen entsprechen den unter Modul [4.2.5.2](#) dargestellten Charakteristika der Studienpopulation.

Prospektiv wurden in der MDX010-20-Studie Analysen für Subgruppen nach Alter, Geschlecht, M-Stadium (Lokalisation der Metastasen zu Beginn der Behandlung), vorangegangene Interleukin-2 Behandlung und LDH-Status zu Therapiebeginn geplant und im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan vorgesehen.

[Tabelle 4-10](#) stellt die Subgruppen mit dem jeweiligen Level dar, für eine ausführliche Begründung der Subgruppen wird auf Modul [4.2.5.2](#) verwiesen.

Biomarker wurden in einer speziellen Biomarkerstudie (CA184-004) prospektiv untersucht ([33](#)), es liegen weitere retrospektive Analysen vor ([106](#)). Es wurde bislang kein prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ipilimumab gefunden, insbesondere die Phänotypen HLA-A2*0201 sowie BRAFV600E waren nicht prädiktiv ([33](#)). In der MDX010-20 wurden keine weiteren Biomarker prospektiv untersucht.

Tabelle 4-10: Prospektiv geplante Subgruppenanalysen in der Zulassungsstudie MDX010-20

Subgruppe	Subgruppenlevel
Geschlecht	männlich, weiblich
Alter (Jahre)	<65, ≥65
M-Stadium	M0/M1a/M1b, M1c
vorangegangene Interleukin-2 Behandlung	ja, nein
Lactatdehydrogenase-Status zu Therapiebeginn	≤ULN, > ULN
<i>M: Fernmetastasen (Subgruppeneinteilung nach Lokalisation der Metastasen); ULN: obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)</i>	

Für die Subgruppen wurden pro Subgruppenlevel entsprechend der prospektiven Planung die Primäranalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wiederholt. Dafür wurden die Hazard Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen und p-Werten für den Vergleich der Studienarme berechnet. Zudem wurde pro Subgruppe post-hoc gemäß Anforderung in der VerFO des G-BA der Interaktionstest für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenklassen bestimmt, um signifikante Interaktionen zu identifizieren. Dazu wurde eine Analyse mittels eines Proportional Hazard Model durchgeführt.

Die Ergebnisse sollten wegen der zum Teil kleinen Stichprobe mit Vorsicht interpretiert werden, da die Punktschätzer bei sehr kleinen Gruppengrößen stark schwanken können.

Zudem sind im Rahmen des Zulassungsverfahrens Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben bezüglich der Variablen „Corticosteroide“ und „Absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC)“ durchgeführt worden (14).

Die zusätzliche Gabe von Corticosteroiden wurde untersucht, da immunvermittelte UE nach Ipilimumab-Behandlung mittels systemischer Corticosteroidgabe therapiert wurden. ALC wird als prognostischer Faktor für das fortgeschrittene (nicht-resezierbare oder metastasierte) maligne Melanom im Anwendungsgebiet diskutiert (14) und wurde in früheren Studien zu Ipilimumab als minderwichtige Ovariale in der Ipilimumab-Expositions-Ereignis-Analyse gefunden (15).

Die während des Zulassungsprozesses durchgeführten Analysen des Endpunktes Gesamtüberleben bezüglich Patienten mit und ohne irTAUE werden im vorliegenden Dossier nicht berichtet, da es sich dabei nicht um einen Effektmodifikator bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben handelt. Das Ansprechen der Ipilimumab-Behandlung steht nicht direkt mit den immunvermittelten UE kausal in Zusammenhang, sondern nur indirekt über einen dritten Faktor (die Fähigkeit zur Immunantwort auf die Ipilimumab-Behandlung), der sowohl die Wirksamkeit als auch die immunvermittelten Nebenwirkungen induziert.

Es sind keine weiteren Subgruppenanalysen durchgeführt worden, weder für andere post-hoc definierte Subgruppen noch post-hoc Subgruppenanalysen für andere Endpunkte.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner

Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der eingeschlossenen, bewerteten Studie Anwendung fand.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in [Tabelle 4-11](#) hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Gemäß der Vorgaben der Verfo-GBA umfasst die untenstehende Liste der Studien mit Ipilimumab nur randomisierte Studien, die im zugelassenen Anwendungsgebiet durchgeführt wurden und für die B-MS Sponsor bzw. finanziell beteiligt ist oder war. Dabei wurden zunächst alle randomisierten Studien mit Ipilimumab in der Indikation „malignes Melanom“ berücksichtigt (s. [Tabelle 4-11](#)). Die Beschränkung auf das zugelassene Anwendungsgebiet des vorbehandelten, fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms erfolgt in der anschließenden Selektion gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (s. [Tabelle 4-12](#)). Nicht-randomisierte Studien, die die Zulassungsbehörde zu Bewertung herangezogen hat, werden in [Tabelle 4-13](#) der Vollständigkeit halber aufgelistet.

In den [Tabelle 4-11](#) und [4-13](#) wird als Studienbezeichnung neben der Bezeichnung laut interner Studienbezeichnung durch B-MS (B-MS), die Identifikation gemäß ClinicalTrial.gov (CT) sowie der Studientitel laut ClinicalTrial.gov verwendet. Die Angabe ja/nein bzgl. der Angabe Zulassungsstudie gibt wieder, ob die gelistete Studie der Zulassungsbehörde übermittelt wurde. Die Angabe zur Studiendauer ist bei abgeschlossenen Studien taggenau dem jeweiligen Studienbericht (jeweils letzter Beobachtungszeitpunkt, dem „study completion date“) entnommen, bei laufenden Studien wurde die Angabe ClinicalTrial.gov entnommen (Stand 17.11.2011).

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
1	B-MS: CA184-004 CT: NCT00261365 <u>Titel:</u> Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010)	ja	abgeschlossen	16.11.2005 - 15.05.2009	Zwei-armig <u>Arm 1:</u> IPI IPI: 3 mg/kg, q3 wk x4 Induktionstherapie, dann q3 wk Erhaltungstherapie für Wo 12-48 abhängig vom Therapieansprechen <u>Arm 2:</u> IPI IPI: 10 mg/kg, q3 wk x4 Induktionstherapie, dann q3 wk Erhaltungstherapie für Wo 12-48 abhängig vom Therapieansprechen
2	B-MS: CA184-007 CT: NCT00135408 <u>Titel:</u> A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide	ja	abgeschlossen	07.12.2005 - 15.05.2009	Zwei-armig <u>Arm 1:</u> IPI+PI - IPI: 10 mg/kg, q3 wk x4 Induktionstherapie, dann q3 wk Erhaltungstherapie für Wo 12-48 abhängig vom Therapieansprechen - PI: Budesonid-Placebo, Kapseln oral, täglich; 3 Kapseln bis Wo 12, 2 Kapseln bis Wo 14, 1 Kapsel bis Wo 16 <u>Arm 2:</u> IPI+ Budesonid IPI: 10 mg/kg, q3 wk x4 Induktions-Therapie, dann q3 wk Erhaltungstherapie für Wo 12-48 abhängig vom Therapieansprechen - Budesonid: Kapseln oral, täglich, 9 mg (3 Kapseln) bis Wo 12, 6 mg (2 Kapseln) bis Wo 14, 3 mg (1 Kapsel) bis Wo 16
3	B-MS: CA184-022 CT: NCT00289640 <u>Titel:</u> Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma	ja	abgeschlossen	06.04.2006 - 15.03.2009	Drei-armig <u>Arm 1:</u> IPI 0,3 mg/kg, q3 wk x4, dann alle 12 W für 48 Wo + abhängig vom Therapieansprechen, danach Studieneinschluss in die CA184-025 möglich <u>Arm 2:</u> IPI 3 mg/kg, q3 wk x4, dann alle 12 W für 48 Wo + abhängig vom Therapieansprechen, danach Studieneinschluss in die CA184-025 möglich <u>Arm 3:</u> IPI 10 mg/kg, q3 wk x4, dann alle 12 Wo für 48 Wo + abhängig vom Therapieansprechen, danach Studieneinschluss in die CA184-025 möglich

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
4	B-MS: CA184-024 CT: NCT00324155 <u>Titel:</u> Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma	ja	laufend	Aug 2006 - Feb 2013	Experimentell, zwei-armig <u>Arm 1:</u> IPI+DTIC - IPI: 10 mg/kg q3w x 4 Induktionstherapie; dann ab Wo 24 q12 wk Erhaltungstherapie - DTIC: 850 mg/m ² q3w für 22 Wo, bis Krankheitsfortschritt, nicht akzeptierbare Toxizität oder Ausscheiden <u>Arm 2:</u> PI+DTIC - IPI-Placebo: q3 wk x 4 Induktionstherapie; dann ab Wo 24 q12 wk Erhaltungstherapie - DTIC: 850 mg/m ² q3 wk x 6, bis Krankheitsfortschritt, nicht akzeptierbare Toxizität oder Ausscheiden
5	B-MS: CA184-029 CT: NCT00636168 <u>Titel:</u> Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma	nein	laufend	Juni 2008 - Sep 2014	Zwei-armig <u>Arm 1:</u> IPI - IPI: 10 mg/kg, q3 wk x4 Induktionstherapie, ab Wo 24 q12 wk Erhaltungstherapie bis Wo 156 oder Fortsetzung bis 3 Jahre <u>Arm 2:</u> Placebo - IPI-Placebo: q3 wk x4 Induktionstherapie, ab Wo 24 q12 wk Erhaltungstherapie bis Wo 156 oder Fortsetzung bis 3 Jahre
6	B-MS: CA184-078 CT: NCT00796991 <u>Titel:</u> DDI - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine	nein	laufend	Feb 2009 - Dez 2011	Drei-armig <u>Arm 1:</u> IPI+Carboplatin/ Paclitaxel - IPI, 10 mg/kg, q3 wk x4 (maximal) in Induktionsphase - Carboplatin, AUC=6, q3 wk x8 (maximal) in Induktionsphase - Paclitaxel, 175 mg/m ² , q3 wk x8 (maximal) in Induktionsphase <u>Arm 2:</u> IPI+Dacarbazine - IPI, 10 mg/kg, q3 wk x4 (maximal) in Induktionsphase - Dacarbazine, 850 mg/m ² , q3 wk x8 (maximal) in Induktionsphase <u>Arm 3:</u> IPI -IPI, 10 mg/kg, q3 wk x4 (maximal) in Induktionsphase

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
7	B-MS: CA184-087 CT: NCT00920907 <u>Titel:</u> Comparison of Ipilimumab Manufactured by Two Different Processes in Patients With Advanced Melanoma	nein	abgeschlossen ²	03.08.2009 - 30.06.2010	Zwei-armig <u>Arm 1:</u> IPI (pharmakokinetischer Prozess B) - 10 mg/kg q3 wk x4 (maximal) am 1., 22., 43., und 64. Tag (Woche 1, 4, 7, und 10) in der Induktionsphase, dann q12 wk in der Erhaltungsphase <u>Arm 2:</u> IPI (pharmakokinetischer Prozess C) - 10mg/kg q3 wk x4 (maximal) am 1., 22., 43., und 64. Tag (Wo 1, 4, 7, und 10) in der Induktionsphase, dann q12 wk in der Erhaltungsphase
8	B-MS: CA184-116 CT: NCT01274338 <u>Titel:</u> Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery	nein	laufend	Mai.2011 - Juli 2015	Experimentell, zwei-armig <u>Arm 1:</u> IPI Dosierung nicht veröffentlicht, q3 wk x4 in der Induktionsphase; ab Wo 24 q12 wk x4 (max) in der Erhaltungstherapie; jeweils außer bei Progression oder unakzeptable Toxizität. <u>Arm 2:</u> Interferon alpha-2b IV Hochdosis, an den Tagen 1-5, 8-12, 15-19 und 22-26 in der Induktionsphase, dann Erhaltungstherapie an Tag 1, 3, und 5 über 48 Wo; jeweils außer bei Progression oder unakzeptabler Toxizität

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
9	B-MS: CA209-004 CT: NCT01024231 <u>Titel:</u> Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma	nein	laufend	Dez 2009 - Aug 2014	Experimentell, fünf-armig <u>Arm 1:</u> MDX1106-04+IPI - MDX1106-04, 0,3 mg/kg q3wk über 21 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 W in Erhaltungsphase - IPI, 3mg/kg q3 wk über 9 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase <u>Arm 2:</u> MDX1106-04+IPI - MDX1106-04, 1 mg/kg, q3wk über 21 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase - IPI, 3mg/kg q3 wk über 9 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase <u>Arm 3:</u> MDX1106-04+IPI - MDX1106-04, 3mg/kg q3 wk über 21 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase - IPI, 3mg/kg q3 wk über 9 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase. <u>Arm 4:</u> MDX1106-04+IPI - MDX1106-04, 3 mg/kg q3 wk über 21 Wo in Induktionsphase und q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase - IPI, 10mg/kg, q3 wk über 9 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase <u>Arm 5:</u> MDX1106-04+IPI - MDX1106-04, 10 mg/kg q3 wk über 21 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase - IPI, 10mg/kg, q3 wk über 9 Wo in Induktionsphase, dann q12 wk über 84 Wo in Erhaltungsphase
10	B-MS: MDX010-08 CT: NCT00050102 <u>Titel:</u> Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma	ja	abgeschlossen	25.09.2002 - 18.08.2005	Zwei-armig <u>Arm 1:</u> IPI - IPI, 3 mg/kg q4 wk x4, cross-over in den Kombinationstherapiearm bei Progress zulässig <u>Arm 2:</u> IPI+Dacarbazin - IPI, 3mg/kg q4 wk x4 - Dacarbazine, 250mg/m ² /Tag q4 wk x6 (maximal), außer bei Progress oder

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
					unakzeptabler Toxizität
11	B-MS: MDX010-19 CT: NCT00077532 <u>Titel:</u> Monoclonal Antibody With or Without gp100 Peptides Plus Montanide ISA-51 in Treating Patients With Stage IV Melanoma	ja	abgeschlossen	26.03.2004 - 31.01.2007	Drei-armig, Dosisescalation, Stratifizierung nach HLA-A*0201-Subtypen <u>Arm 1</u> (HLA-A*0201 positive Patienten): IPI Part 1: IPI, 3, 5, 9 mg/kg q3 wk in Dosisescalation gemäß Ansprechen und Verträglichkeit, dann 1-2 weitere Zyklen in der höchsten Dosierung je nach Ansprechen Part 2: IPI, 5, 9 mg/kg q3 wk in Dosisescalation gemäß Ansprechen und Verträglichkeit, dann 1-2 weitere Zyklen in der höchsten Dosierung je nach Ansprechen <u>Arm 2</u> (HLA-A*0201 negative Patienten, randomisiert): IPI analog zu Arm 1 <u>Arm 3</u> (HLA-A*0201 negative Patienten, randomisiert): IPI+gp100 Part 1 IPI, 3, 5, 9 mg/kg q3 wk in Dosisescalation gemäß Ansprechen und Verträglichkeit, dann 1-2 weitere Zyklen in der höchsten Dosierung je nach Ansprechen gp100, (Peptide 209-217 und 280-288), q3 wk subkutane Injektion unmittelbar nach der Ipilimumab-Infusion Part 2: IPI, 5, 9 mg/kg q3 wk in Dosisescalation gemäß Ansprechen und Verträglichkeit, dann 1-2 weitere Zyklen in der höchsten Dosierung je nach Ansprechen gp100, (Peptide 209-217 und 280-288), q3 wk subkutane Injektion unmittelbar nach der Ipilimumab-Infusion

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
12	B-MS: MDX010-20 CT: NCT00094653 <u>Titel:</u> MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma	ja Phase III	abgeschlossen 643 Patienten	14.09.2004 - 07.10.2009	Drei-armig ³ <u>Arm 1:</u> IPI+gp100 IPI, 3 mg/kg q3 wk x4 im Induktionsregime, Reinduktion je nach Ansprechen und Verträglichkeit in der Nachbeobachtung zulässig gp100, q3 wk x4, subkutan unmittelbar nach der Infusion mit IPI <u>Arm 2:</u> IPI-Placebo+gp100 IPI-Placebo q3 wk x4 im Induktionsregime, Reinduktion je nach Ansprechen und Verträglichkeit in der Nachbeobachtung zulässig gp100, q3 wk x4, subkutan unmittelbar nach der Infusion mit IPI <u>Arm 3:</u> IPI+gp100Placebo IPI: 3 mg/kg q3 wk x4 im Induktionsregime, Reinduktion je nach Ansprechen und Verträglichkeit in der Nachbeobachtung zulässig gp100- Placebo, q3 wk x4, subkutan unmittelbar nach der Infusion mit IPI
AUC: <i>Area under the curve</i>, B-MS: Studienbezeichnung laut B-MS interner Bezeichnung, CT: Studienbezeichnung gemäß ClinicalTrial.gov-Identifikation, i.v.: intravenös, IPI: Ipilimumab, Wo: Woche, sc.: subkutan, q3 wk: alle drei Wochen, q12 wk: alle 12 Wochen, x 4: viermal, x 6: sechsmal, Pl: Placebo, DTIC: Dacarbazin, BSC: <i>Best Supportive Care</i> 1: Ipilimumab wird in allen Studienarmen intravenös über eine 90-minütige Infusion verabreicht 2: Abweichend zu den Angaben in ClinicalTrial ist diese Studie beendet und ein CSR liegt vor. 3: für Details s. Tabelle 4-19.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in [Tabelle 4-11](#) hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information der [Tabelle 4-11](#) bildet den Studienstatus mit Datum 13.12.2011 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in [Tabelle 4-11](#) genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Zur Begründung der Nichtberücksichtigung werden die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien Patientenpopulation, Intervention, Endpunkte und Studientyp der [Tabelle 4-7](#) (Modul 4.2.2) herangezogen.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	nicht getroffenes Einschlusskriterium
CA184-004 (Nr.1)	E1 (im 3 mg-Arm nur 65 % systemisch vorbehandelt) E4 (randomisiert, aber nicht kontrolliert)
CA184-007 (Nr.2)	E1 (im IPI+Placebo-Arm nur 43,9 % systemisch vorbehandelt) E2 (Dosierung 10 mg/kg)
CA184-022 (Nr.3)	E4 (randomisiert, aber nicht kontrolliert)
CA184-024 (Nr.4)	E1 (Patienten nicht systemisch vorbehandelt) E2 (Dosierung 10 mg/kg)
CA184-029 (Nr.5)	E1 (Patienten im postoperativen, adjuvanten Stadium) E2 (Dosierung 10 mg/kg) E6 (laufend, kein CSR oder Vollpublikation vorliegend)
CA184-078 (Nr.6)	E2 (Dosierung 10 mg/kg) E6 (laufend kein CSR oder Vollpublikation vorliegend)
CA184-087 (Nr.7)	E2 (Dosierung 10 mg/kg) E4 (randomisiert, aber nicht kontrolliert)
CA184-116 (Nr.8)	E1 (Patienten im postoperativen, adjuvanten Stadium) E6 (laufend, kein CSR oder Vollpublikation vorliegend)
CA209-004 (Nr.9)	E2 (Kombinationstherapie mit MDX1106) E4 (randomisiert, aber nicht kontrolliert) E6 (laufend, kein CSR oder Vollpublikation vorliegend)
MDX010-08 (Nr.10)	E1 (nur maximal 48,7 % der Patienten systemisch vorbehandelt) E2 (Dosierung 3 mg/kg, aber alle 4 Wochen)
MDX010-19 (Nr.11)	E2 (Dosisescalation, nur ca. 30 % der Patienten im Part I erhielten ausschließlich 3 mg/kg) E4 (randomisiert, aber nicht kontrolliert)
E1: Patientenpopulation, E2: Intervention; E3: Endpunkte; E4: Studientyp; E5: Vergleichstherapie; E6: Publikationstyp IPI: Ipilimumab	

Alle Studienberichte gemäß den Vorgaben der VerfO-GBA sowie der Vollständigkeit halber ergänzend die Studienprotokolle und (sofern vorhanden) Interimsanalysen bei noch laufenden Studien sind im Modul 5 hinterlegt. Aus Gründen des Datenschutzes sind aus den Appendixes der Studienberichten neben allen Listen und Beschreibungen, die patientenindividuelle Daten enthalten, ferner die Übersichten sowohl der Investigatoren („List and description of investigators“) also auch der Ethikkommissionen („List of Independent Ethics Committees and/or Institutional Review Boards“) entfernt worden, um eine theoretisch mögliche Nachverfolgung von Patienten über die laufenden pseudonymisierenden Nummern, die u.a. aus den studienspezifischen Nummerierungen der Studienzentren bestehen, auszuschließen. Eine Ausnahme stellt das Protokoll der Studie CA184-116 (Nr. 8) dar, da die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Sponsor der Studie ist ((16); (17)); B-MS stellt hierzu ausschließlich die Studienmedikation und ist finanziell beteiligt, hat aber keinen Zugang zum Studienprotokoll.

Die Phase-III-Studie CA184-024 wurde aufgrund abweichender Patientenpopulation und Intervention vom Studienpool zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Dacarbazin im Anwendungsgebiet ausgeschlossen und wird daher in diesem Dossier hinsichtlich ihrer Charakteristika und Ergebnisse gemäß der Vorgaben der VerfO-GBA nicht ausgeführt. Ergebnisse dieser Studie wurden zur Erteilung der Zulassung durch die EMA herangezogen und werden im Dossier referenziert, um Aussagen der MDX010-20 zu ergänzen. Es liegt eine veröffentlichte Publikation der in der Nachbeobachtung noch laufenden Studie vor (18).

Weitere Studien, die für die klinische Bewertung von Ipilimumab im Zulassungsverfahren der EMA herangezogen wurden, aber in Tabelle 4-1 keine Erwähnung finden, da es sich um nicht-randomisierte, da ein-armige Studien handelt, sind in [Tabelle 4-13](#) aufgeführt. Die Darstellung und Hinterlegung der CSR bzw. Studienprotokolle entspricht der für [Tabelle 4-11](#).

Tabelle 4-13: Weitere nicht-randomisierte Zulassungsstudien, die von der Zulassungsbehörde für die Bewertung von Ipilimumab genutzt wurden

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
Nr. 13 CSR: CA184-008 CT: NCT00289627 <u>Titel:</u> A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma	ja	abgeschlossen	18 Monate (06.06.2006 - 02.12.2007)	ein-armig <u>Arm 1:</u> IPI IPI: 10 mg/kg q3 wk x4 Induktionstherapie; dann q12 wk Erhaltungstherapie
Nr. 14 CSR: CA184-042 CT: NCT00623766 <u>Titel:</u> Study of Ipili-	ja	laufend, aber nicht mehr rekrutierend	45 Monate (Juli 2008 - April 2012)	Ein-armig <u>Arm 1:</u> IPI IPI: 10 mg/kg q3 wk x4 Induktionstherapie; dann q12 wk

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme ¹
mumab to Treat Melanoma in Patients With Brain Metastases				Erhaltungstherapie
Nr. 15 CSR: MDX010-015 CT: NCT00729950 <u>Titel:</u> Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma	ja	abgeschlossen	32 Monate (05.12.2003 – 01.08.2006)	ein-armig <u>Arm 1:</u> IPI IPI: 10 mg/kg q3 wk x4 Induktionstherapie
Nr. 16 CSR: MDX010-028 CT: NCT00928031 <u>Titel:</u> Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies (MDX010-28)	ja	abgeschlossen	23 Monate (17.05.2007- 23.04.2009)	Nachbeobachtungsstudie der MDXCTLA-002, MDX010-008, MDX010-015
CSR: Studienbezeichnung gemäß CSR, CT: Studienbezeichnung gemäß ClinicalTrial.gov-Identifikation, IPI: Ipilimumab, q3 wk: alle drei Wochen, q12 wk: alle 12 Wochen, x 4: viermal, x 6: sechsmal Ipilimumab wird in allen Studienarmen intravenös über eine 90-minütige Infusion verabreicht				

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in [Anhang 4-D](#) und [Anhang 4-E](#) dar.

Laufende Studien sind in Anhang 4-E dargestellt. Es wurde keine Studien abgebrochen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

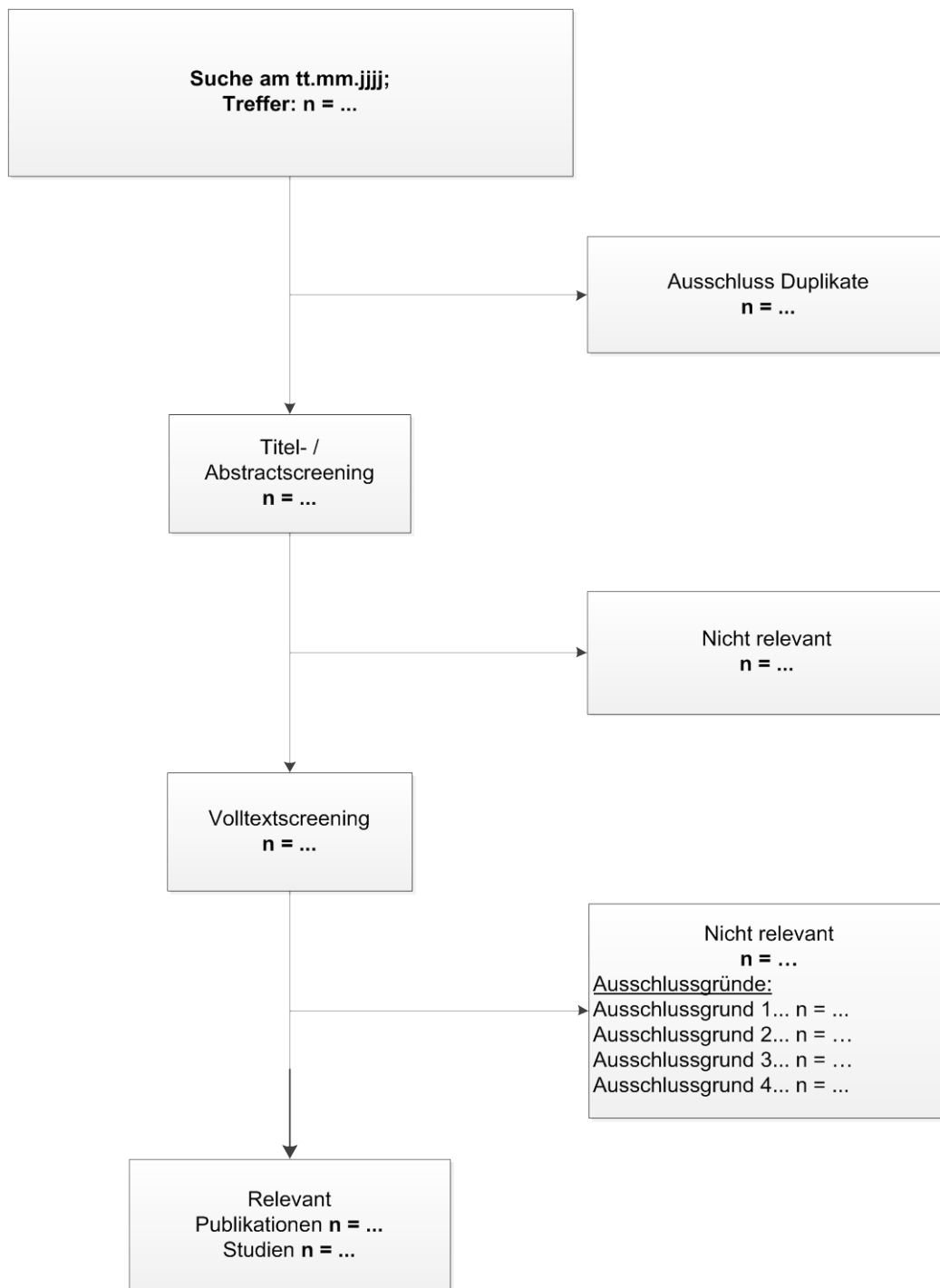
Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in [Anhang 4-C](#).

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt [4.2.2](#) genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Nicht zutreffend: Da eine Zulassung von Ipilimumab weltweit noch nicht länger als zwölf Monate besteht und keine indirekten Vergleiche herangezogen werden, ist nach den Kriterien der Verfo-GBA eine bibliographische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken nicht notwendig und wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Eine systematische Suche in Studienregistern *clinicaltrials.gov*; *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) sowie *clinicalstudyresults.org* wurde am 17.11.2011 durchgeführt. In der Recherche konnten insgesamt 45 Studien identifiziert werden: *clinicaltrials.gov*: 33 Studien; ICTRP: 11 Studien; *clinicalstudyresults.org*: 1 Studie. Nach Ausschluss von elf doppelten Studien und Ausschluss der Studien, die noch nicht beendet sind (21 Studien), verbleiben 13 Studien zur Bewertung. Alle Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in (Tabelle 4-60, Tabelle 4-61, Tabelle 4-62 im Anhang 4-B) angeführt.

Die Selektion erfolgte anhand der Studieneinträge auf den Internetseiten der Register gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-7). Eine Studie wurde eingeschlossen, die identisch ist mit der Selektion aus Tabelle 4-12:

MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma (Studienbezeichnung laut ClinicalTrial.Gov).

Im Folgenden wird die Studie unter der Kurzbezeichnung MDX010-20 geführt.

Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^{a)}	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^{b)}
MDX010-20	<i>clinicaltrials.gov</i> [(19)], <i>clinicalstudyresults.org</i> [1] ICTRP Search Portal [(20)]	ja	n. d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. 1: Quelle nicht vorhanden, da während Nachrecherche im Januar 2012 kein Zugang zum <i>clinicalstudyresults.org</i> Portal möglich war; relevante Angaben sind über die Referenzen (19); (20) verfügbar.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Die Studie MDX010-20 wird in den resultierenden Studienpool der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aufgenommen. Die dreiarmlige, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie der Phase III verfügt über die Studienarme Ipilimumab in Kombination mit dem experimentellen Pepidvazzin gp100 (IPI+gp100+BSC), Ipilimumab in Kombination mit einem gp100-Placebo (IPI+Pl+BSC) sowie ein Ipilimumab-Placebo in Kombination mit gp100 (Pl+gp100+BSC).

Ein reiner BSC-Vergleichsarm liegt in dieser Studie nicht vor, jedoch kann der gp100-Studienarm als zulässiger BSC-Studienarm (und damit als zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab herangezogen werden. Dies ist möglich, da positive oder negative gp100-Effekte bewertet und die geringen Effekte von gp100 auf BSC, das in der Studie zusätzlich eingesetzt wurde, vernachlässigt werden können.

Gemäß der von der Geschäftsstelle des G-BA im Beratungsgespräch am 19.10.2011 geforderten besonderen Begründungspflicht (21), wird diese Schlussfolgerung untenstehend detailliert begründet.

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Es wurden keine placebokontrollierte Studien identifiziert.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MDX010-20	ja	Ja	nein	ja (1)	ja clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/show/NCT00094653 ; (19), clinicalstudyresults.org [¹] ICTRP Search Portal: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00094653 ; (20)	ja (22)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. 1: Quelle nicht vorhanden, da während Nachrecherche im Januar 2012 kein Zugang zum clinicalstudyresults.org Portal möglich war; relevante Angaben sind über die Referenzen (19); (20) verfügbar.						

Detaillierte Begründung zur Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in einem Studienarm mit zusätzlich experimentellem Tumorstoff gp100

BSC in der MDX010-20: BSC ist grundsätzlicher Bestandteil des ärztlichen Handelns des fortgeschrittenen Melanoms i.S.v. supportiven, nicht anti-neoplastische Therapien und umfasst aufgrund der Vielfältigkeit der klinischen Symptome (im Krankheitsverlauf) individualisierte Behandlungen verschiedenster Art (s. Module 3.2.2 und 3.3).

Die Anwendung von BSC war daher gemäß Studienprotokoll der Zulassungsstudie MDX010-20 zulässig (1). Die Komedikation von Interleukin-2, Interferon-alfa, anderen gegen das Melanom gerichteten Immuntherapeutika, zytotoxischen Chemotherapeutika, Immunsuppressiva, experimentellen Substanzen sowie die chronische Anwendung von systemischen Steroiden bereits zu Studienbeginn war durch die Ausschlusskriterien ausgeschlossen.

Die Auflistung der Komedikation (s. Tabelle 3-21, Modul 3.3.3) zeigt, dass die im Rahmen einer BSC zur Anwendung kommenden Substanzklassen wie Analgetika, Antibiotika, Antiemetika, Psychotherapeutika und Medikamente gegen Anämie in allen Studienarmen angewendet wurden.

Besondere Begründungspflicht zum Einsatz von gp100 als zusätzliche experimentelle Substanz: Der Pl+gp100-Studienarm kann dann als zulässige Näherung für einen BSC-*Ipilimumab (YERVOY®)*

Studienarm i.S. der Definition des G-BA herangezogen werden, wenn positive und negative gp100-Effekte bewertet und die Effekte von gp100 auf BSC vernachlässigt werden können.

Das Tumorstoff gp100 ist ein experimentelles, nicht zur Zulassung eingereichtes Tumorstoff bestehend aus zwei Peptidsequenzen (s. [Tabelle 4-19](#) für Details) eines für Melanomzellen spezifischen transmembranösen Glykoprotein-Antigen, das T-Zellen stimulieren kann ([23](#)); ([24](#)) (für den Wirkmechanismus s. auch Modul 2.1.2). Im Rahmen klinischer Studien mit Interleukin-2 bei Patienten im Anwendungsgebiet, die die Mutation HLA-A*0201 im Leukozytenantigen haben, konnte für gp100-Peptidvaccine ein positiver verstärkender Effekt, i.S. einer erhöhten Tumorgenität des Melanoms, festgestellt werden ([\(11\)](#); ([25](#))).

Zum Zeitpunkt der Studienentwicklung von Ipilimumab im Anwendungsgebiet war man davon ausgegangen, dass gp100-Peptidvaccine besonders in Kombination mit einer weiteren Immuntherapie eine positive Wirksamkeit durch Verstärkung des (unspezifischen) immunologischen Effektes von Ipilimumab haben können.

Im Entwicklungsprogramm von Ipilimumab hat B-MS/Medarex bei der Konzeption der Studie MDX010-20 vor dem Hintergrund nicht vorhandener lebensverlängernder Alternativen entschieden, diese mögliche positive Wirkung von gp100-Peptiden mitzuuntersuchen, zumal Studien im Anwendungsgebiet, bei denen die Wirkung einer klinischen Prüfsubstanz gegen einen reinen Placebo-Arm bzw. BSC-Arm geprüft wird, den Patienten nur schwer zu vermitteln sind ([26](#)).

Einfluss von gp100 auf das Gesamtüberleben (OS): Der PI+gp100-Studienarm weist ein medianes OS auf, das im Bereich von berichteten Werte für BSC/Placebo-Arme aus anderen Studien liegt: Bei vorbehandelten Melanom-Patienten im Stadium IV wurde für eine Placebo-Kontrollgruppe ein medianes OS von 7,4 Monaten ([27](#)) und für eine BSC-Kontrollgruppe von 4,6 Monaten ([26](#)) berichtet. In der Zulassungsstudie MDX010-20 wurde für den PI+gp100-Studienarm ein medianes OS von 6,4 Monaten bestimmt ([\(1\)](#); zur ausführlichen Darstellung der Ergebnisse s. Modul [4.3.1.3.1](#)).

Da keine RCT durchgeführt wurde, die die Wirksamkeit von BSC mit gp100 vergleicht, kann kein indirekter Vergleich von Ipilimumab vs. BSC angeboten werden ([28](#)). Aufgrund des dreiarmligen Designs der Zulassungsstudie ist aber eine interne Referenz für die Beurteilung eines gp100-Effektes auf das mediane OS vorhanden und zwar durch Vergleich der Ergebnisse des IPI+PI-Arms gegen die Ergebnisse des IPI+gp100-Arms: Das mediane OS betrug für den Ipilimumab-Monotherapiearm 10,12 Monate, für den Kombinationstherapiearm Ipilimumab plus gp100 9,95 Monate, das Hazard Ratio liegt bei 1,04, der Unterschied ist nicht signifikant (s. [Tabelle 4-28](#)). Die Gabe von gp100 scheint somit weder einen positiven noch einen negativen Effekt auf das mediane OS zu haben.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie MDX010-20 konnten somit eine positive Wirkung von gp100 auf das Überleben in der Kombinationstherapie mit Ipilimumab (IPI+gp100-Arm vs. IPI+PI-Arm) nicht bestätigen ([\(1\)](#)). B-MS hat folglich keine Zulassung für diese Kombinationstherapie mit gp100 beantragt.

Weder Daten aus der Studie selbst (Vergleich des Kombinationstherapiearms IPI+gp100 mit dem Ipilimumab-Monotherapiearm IPI+PI) noch ein Vergleich mit Daten aus den Studien von

(27) und (26) deuten also auf eine klinisch relevante Wirksamkeit des gp100-Peptidvazins im gp100-Studienarm hin.

Eine Sensitivitätsanalyse, die zur Klärung eines möglicherweise sogar verschlechternden Effektes von gp100 auf das OS im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführt wurde (15) und 1,1 Monate zur Überlebenszeit jeden Patienten im Pl+gp100-Arm hinzufügt, führt zudem zu keiner Änderung des Ergebnisses der Primäranalyse. Die statistisch signifikante Überlegenheit von Ipilimumab beim patientenrelevanten Endpunkt des medianen OS bleibt erhalten. Erst bei Addition von $\geq 1,5$ Überlebensmonaten pro Patient in der Pl+gp100+BSC - Gruppe wäre der Überlebensvorteil für Ipilimumab nicht mehr signifikant (i.S.v. $p \geq 0,05$) (s. Modul 4.3.1.3.1).

Das Verträglichkeitsprofil von gp100 kann bewertet und mit BSC verglichen werden: Der Pl+gp100-Arm kann zudem dann als zulässige Näherung für einen BSC-Arm herangezogen werden, wenn das Verträglichkeitsprofil mit BSC vergleichbar ist.

Die Verträglichkeit eines BSC-Studienarms bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen beschreiben Hofmann et al. (26). Die Autoren führten eine Studie BSC vs. Polychemotherapie mit drei Substanzen (Cisplatin/Vindesin/Dacarbazin) durch (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Unerwünschte Ereignisse Grad I-IV in einem BSC-Studienarm (n=34)

Schweregrad nach WHO	I/II	III	IV
	Anzahl Patienten, n (%)		
Leukozyten	1 (3)	0 (-)	0 (-)
Thrombozyten	2 (6)	0 (-)	0 (-)
Haarverlust	3 (9)	0 (-)	0 (-)
Übelkeit	9 (26)	0 (-)	0 (-)
Anämie	11 (32)	6 (18)	0 (-)
Neuropathie	2 (6)	1 (3)	0 (-)
Leberfunktion	7 (29)	0 (-)	1 (3)
Schmerzen	7 (29)	5 (15)	0 (-)
Neutrophile	0 (-)	1 (3)	0 (-)
Hautreaktionen	1 (3)	0 (-)	0 (-)
Hämaturie	11 (32)	6 (18)	0 (-)
Stomatitis	1 (3)	0 (-)	0 (-)
Kreatinin	6 (18)	0 (-)	0 (-)
Harnstoff	6 (18)	0 (-)	0 (-)
Lunge	2 (6)	0 (-)	0 (-)
Infektionen	4 (12)	0 (-)	0 (-)
Obstipation	3 (12)	0 (-)	0 (-)

Quelle: entnommen aus und übersetzt gemäß (26).

Eisen et al. (2010) verglichen in einer doppelblinden, randomisierten Studie bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom Lenalidomid mit Placebo, wobei die Ipilimumab (YERVOY®)

Publikation auf eine „full supportive care“ hinweist, die die Patienten zusätzlich zu Placebo erhalten haben (27). Die Autoren berichten nur über therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse Grad 3 und Grad 4 (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse Grad III+IV in einem Placebo-Studienarm (n=153)

Unerwünschtes Ereignis	n (%)
Leukopenie	2 (1,3)
Neutropenie	2 (1,3)
Bauchschmerzen	3 (2,0)
Obstipation	2 (1,3)
Diarrhö	2 (1,3)
Dyspepsie	1 (0,7)
Übelkeit	15 (9,8)
Erbrechen	7 (4,6)
Asthenie	3 (2,0)
Fatigue	4 (2,6)
Fieber	2 (1,3)
Anorexie	6 (3,9)
Rückenschmerzen	1 (0,7)
Tumorschmerzen	4 (2,6)
Schlaflosigkeit	3 (2,0)
<i>n: Anzahl Patienten</i>	
Quelle: entnommen aus und übersetzt gemäß (27).	

Die Studien zeigen, dass bei BSC bzw. Placebo bei vielen Patienten UE auftreten, die zudem schwer ausgeprägt sein können.

Für den gp100-Studienarm wurden UE berichtet, die als immunvermittelt klassifiziert wurden (s. 4.3.1.3.1.2). Die Einordnung als immunvermittelt erfolgte über ein Programm, dem das MEDRA System zugrunde liegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Zulassungsstudie MDX010-20 ein Verzerrungspotential bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen vorliegen kann: Wegen dieser bekannten immunvermittelten Nebenwirkungen (irTAUE) durch Ipilimumab, für deren Behandlung bereits im Rahmen der Studie spezifische Richtlinien etabliert waren, kam es in der doppelblinden Studie möglicherweise zu einem Überreporting von Ereignissen, die immunvermittelt sein könnten. Eine eigens für dieses Dossier durchgeführte Sensitivitätsanalyse, bei der die Häufigkeit der irTAUE des Pl+gp100-Studienarms auf null gesetzt wurde, führte zu keiner Veränderung des Signifikanzniveaus von TAUE zwischen den Studienarmen IPI+Pl und IPI+gp100 (s. Tabelle 4-42).

Ein Vergleich der Studienarme IPI+Pl und IPI+gp100 weist darauf hin, dass durch gp100 verursachte Injektionsreaktionen bei der Verträglichkeit des Pl-gp100-Arms eine Rolle spielen. Es wird daher eine weitere, eigens für dieses Dossier durchgeführte Sensitivitätsanalyse unter der konservativen Annahme angeschlossen, dass gp100 sämtliche Injektionsreaktionen verursacht (s. Tabelle 4-43). Bei Herausnahme sämtlicher

Injektionsreaktionen aus dem Sicherheitsprofil des PI+gp100-Arms zeigt Ipilimumab signifikant mehr TAUE. Allerdings ist davon auszugehen, dass auch andere Behandlungen im Rahmen der BSC Injektionsreaktionen auslösen können und in der Studie ausgelöst haben.

Schlussfolgerung: Aufgrund der geringen Effekte von gp100 und der u.a. über Sensitivitätsanalysen möglichen Betrachtung dieser Effekte (sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils) wird es also für gerechtfertigt gehalten, den gp100-Studienarm als zulässigen BSC-Studienarm und damit für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab heranzuziehen. Die Studie MDX010-20 wird daher in den resultierenden Studienpool der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aufgenommen und die Studienarme wie folgt beschrieben: IPI+gp100+BSC, IPI+PI+BSC, PI+gp100+BSC, wobei aus Gründen der Lesbarkeit darauf verzichtet wird, das jeweilige Placebo (intravenös verabreichtes Ipilimumab-Placebo bzw. injiziertes gp100-Placebo) zu präzisieren.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in [Anhang 4-F](#) zu hinterlegen.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MDX010-20	RCT, doppelblind, 3:1:1 randomisierte, multi- zentrische Studie mit drei parallelen Gruppen.	Vorbehandelte Patienten mit einem Melanom im nicht resezierbarem Stadium III oder IV	IPI+gp100+BSC (n= 403) IPI+PI+BSC (n= 137) PI+gp100+BSC (n= 136)	Gemäß dem primären Endpunkt OS erfolgt die Primäranalyse, wenn eine vorab definierte Anzahl der Patienten verstorben ist.	125 Studienzentren in 15 Ländern in Südafrika, Nordamerika, Südamerika, Europa und Afrika ¹ Studieninitiierung 27. September 2004 Patientenaufnahme und Randomisierung vom 27. September 2004 bis 25. Juli 2008 Stichtag für das Studienende: 19. Juni 2009 Studienende laut CSR: 07. Oktober 2009	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ² : gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit
<i>RCT: randomisierte kontrollierte Studie, OS: Gesamtüberleben, IPI: Ipilimumab, gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff) PI: Placebo, BSC: Best Supportive Care</i> 1 : Die Studie fand in folgenden Ländern statt : USA, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Brasilien, Niederlande, Canada, Belgien, Südafrika, Schweiz, Argentinien, Chile, Ungarn, Australien, Luxemburg (in Australien und Luxemburg wurden nur Patienten gescreent, nicht aber randomisiert, sodass die ITT-Population aus 13 Ländern stammt) 2 : Für die vollständige Auflistung aller erhobenen sekundären Endpunkte, s. Tabelle 4-65, Anhang 4-F. Quelle: (1)						

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vergleichsgruppen		
	IPI+gp100+BSC	IPI+PI+BSC	PI+gp100+BSC
MDX010-20	IPI: 3mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion q3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime¹ gp100-Vakzinierung¹: subkutane Injektion von 2 Peptiden gp100 à 1 mg q3 wk bis zu vier Injektionen im Induktionsregime¹ + BSC³	IPI: 3mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion q3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime¹ gp100-Placebo⁴: subkutane Injektion q3 wk bis zu vier Injektionen im Induktionsregime¹ + BSC³	IPI-Placebo⁵: 3mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion q3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime¹ gp100-Vakzinierung²: subkutane Injektion von 2 Peptiden gp100 à 1 mg q3 wk bis zu vier Injektionen im Induktionsregime¹ + BSC³
<i>IPI: Ipilimumab, gp100: Glykoprotein 100 (Tumorvakzin) PI: Placebo, BSC: Best Supportive Care, q3 wk: alle drei Wochen</i> 1: Das Induktionsregime umfasste 4 Infusionen der Studienmedikation alle drei Wochen. Im Anschluss wurden Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit nachbeobachtet. Bei Krankheitsprogression konnten Patienten, die die Studienmedikation gut vertrugen, im Falle einer stabiler Erkrankung über ≥ 3 Monate seit Woche 12 oder nach initialem, objektivem Ansprechen (PR oder CR) während des Induktionsregimes eine oder mehrere Re-Induktionstherapien in analoger Intervention erhalten. 2: Die gp100-Vakzinierung bestand aus Peptid A, einem Peptid der Sequenz YLEPGPVTV (gp100:280-288 [288V]) und Peptid B, einem Peptid der Sequenz IMDQVPFSV (gp100:209-217[210M]). Jedes der Peptide wurde mit Montanide ISA-51 zubereitet. Eine Injektion mit gp100 bestand aus der Injektion von jeweils 1 mg Peptid A sowie Peptid B und wurde unmittelbar nach der Infusion mit IPI bzw. IPI-Placebo injiziert. 3: BSC war nicht ausgeschlossen und wurde eingesetzt (siehe Tabelle 3-6c, Modul 3.3.3). 4: Das gp100-Placebo bestand aus steriler Kochsalzlösung (0,9 %). 5: IPI-Placebo hatte die gleiche Formulierung wie Ipilimumab, hergestellt ohne die aktive Substanz. Quelle: (1)			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie MDX010-20, ITT Population)

Charakteristika	IPI+gp100+BSC n=403	IPI+Pl+BSC n=137	Pl+gp100+BSC n=136
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung (ITT-Population ¹)			
<u>Alter (in Jahren):</u>			
Mittelwert (Min-Max)	55,6 (24-84)	56,8 (19-87)	57,4 (23-90)
Median	57,0	57,0	57,0
<u>Alter nach Kategorie (n (%))</u>			
<65 Jahre	291 (72,2)	95 (69,3)	94 (69,1)
≥ 65 Jahre	112 (27,8)	42 (30,7)	42 (30,9)
<u>Geschlecht (n (%))</u>			
Männer	247 (61,0)	81 (59,0)	73 (54,0)
Frauen	156 (39,0)	42 (30,7)	42 (30,9)
<u>Ethnie (n (%))</u>			
Weiß	380 (94,3)	129 (94,2)	129 (94,9)
Schwarz	3 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
Hispanisch	18 (4,5)	7 (5,1)	5 (3,7)
Andere	2 (0,5)	0	1 (0,7)
<u>Dauer der Erkrankung (in Jahren²):</u>			
Mittelwert (Min-Max)	5,09 (0,2-38,9)	4,34 (0-35,9)	5,65 (0,3-31,2)
<u>M-Stadium (n (%))</u>			
M0	5 (1,2)	1 (0,7)	4 (2,9)
M1a	37 (9,2)	14 (10,2)	11 (8,1)
M1b	76 (18,9)	22 (16,1)	23 (16,9)
M1c	285 (70,7)	100 (73)	98 (72,1)
<u>Vorangegangene IL-2 (n (%))</u>	88 (21,8)	32 (23,4)	153 (22,6)
<u>LDH (n (%))</u>			
>ULN	148 (36,7)	53 (38,7)	54 (39,7)
≤ULN	255 (63,3)	84 (61,3)	82 (60,3)
IPI: Ipilimumab, Pl: Placebo, gp100: Glykoprotein 100; LDH: Laktat-Dehydrogenase; IL-2: Interleukin 2; ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl; ULN: unterer Grenzwert vom Normalwert 1: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten. 2: Die Dauer der Erkrankung bemisst sich vom Zeitpunkt der ersten Diagnose bis zum Zeitpunkt der Randomisierung. Quelle: (1)			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studienziel: Ziel der Studie MDX010-20 war die Untersuchung der Wirksamkeit (Gesamtüberleben) und Verträglichkeit von Ipilimumab alleine (IPI+Pl+BSC) und in Kombination mit dem Peptidvakzin gp100 (IPI+gp100+BSC) gegenüber dem Peptidvakzin gp100 alleine (Pl+IPI+BSC) bei erwachsenen, systemisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen (nicht resezierbares Stadium III oder IV).

Studiendesign: MDX010-20 ist eine doppelblinde, 3:1:1 randomisierte, multizentrische RCT der Phase III mit drei parallelen Studienarmen. Die Studie fand in 125 Studienzentren in 15 Ländern statt. Der Patienteneinschluss erstreckte sich vom 27. September 2004 bis zum 24. Juli 2008, Stichtag für das Studienende war der 19. Juni 2009, die Studie wurde 07. Oktober 2010 beendet.

Intervention und Vergleichsintervention: Die Patienten wurden im Verhältnis von 3:1:1 mit einem in 90-minütiger Infusion intravenös verabreichtem Ipilimumab in der Dosierung 3 mg/kg in Kombination mit einem subkutan injizierten, experimentellen gp100-Peptidvakzin (IPI+gp100+BSC), mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit per Injektion verabreichten gp100-Placebo (IPI+Pl+BSC) oder mit gp100-Peptidvakzin in Kombination mit einem intravenös verabreichten Ipilimumab-Placebo (Pl+gp100+BSC) behandelt (s. [Tabelle 4-19](#) für Details). Aus Gründen der Lesbarkeit wird darauf verzichtet, das jeweilige Placebo (intravenös verabreichtes Ipilimumab-Placebo bzw. injiziertes gp100-Placebo) zu präzisieren.

Der Pl+gp100+BSC-Studienarm wird dabei, wie in [4.3.1.1.4](#) begründet, als zulässige Näherung für einen BSC-Studienarm i.S. der Definition des G-BA herangezogen, da positive oder negative gp100-Effekte bewertet und die geringen Effekte von gp100 auf BSC vernachlässigt werden können.

Die Patienten der Studie MDX010-20 erhielten eine der drei Interventionen im Abstand von drei Wochen und je nach Verträglichkeit bis zu vier Infusionen im Induktionsregime. Die erste Untersuchung des Tumoransprechens auf Ipilimumab wurde in Woche 12 durchgeführt.

Eine erneute Behandlung mit Ipilimumab (Reinduktionstherapie) wurde Patienten angeboten, bei denen es zu einem Fortschreiten der Erkrankung nach anfänglichem klinischem Ansprechen (PR oder CR) oder nach einer Stabilisierung der Erkrankung über mehr als 3 Monate seit Woche 12 kam. Das Regime erfolgte analog zur Induktionstherapie.

Die Dosierung von 3 mg/kg von Ipilimumab wurde aufgrund des Wirkungsnachweises dieser Dosierung in den Phase 2-Studien gewählt (MDXCTLA-02, MDX010-05, MDX010-08, s. [\(14\)](#) bzw. Kapitel 3.4.4.1 des CSR zur MDX010-20 [\(1\)](#)).

Patientenpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten, bei denen ein inoperables Melanom des Stadiums III oder IV diagnostiziert wurde und die nach einer oder mehreren vorangegangenen Therapien einen Progress erlitten haben, kein Behandlungserfolg nachgewiesen werden konnte, oder die die Behandlung nicht vertragen haben. Die Eignung von Patienten für die Teilnahme an der Studie wurde anhand der in [Tabelle 4-21](#): ausgeführten Kriterien festgestellt (für die ausführliche Darstellung s. [Tabelle 4-65](#) , [Anhang 4-F](#)).

Tabelle 4-21: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studie MDX010-20

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
12) Histologisch gesicherte Diagnose eines malignen Melanoms 13) Nicht resezierbares Melanom Stadium III oder IV 14) Mindestalter 18 Jahre 15) HLA-A2 *0201 positiv 16) Progress nach mindestens einer bzw. Nicht-	Weiteres Karzinom mit einem krankheitsfreiem Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen kurativ behandeltes Basalzellkarzinom, squamöses Karzinom der Haut oder oberflächliches Blasenkarzinom; behandeltes Karzinom in situ der Cervix, Brust oder Blase)

Ansprechen (PR/CR) und/ oder Unverträglichkeit auf mindestens eine systemische Vorbehandlung mit mindestens einem Zyklus Interleukin 2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und/ oder Carboplatin 17) Behandlungsfreies Intervall von mindestens 28 bzw. 14 Tagen seit einer systemischen Behandlung 18) Kontrazeptionschutz bei Mann und Frau 19) Lebenserwartung $\geq$ 4 Monate 20) Status 0 oder 1 gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 21) Normale Laborwerte (Blut, Leber, Niere) 22) HIV, HCV, HBV negativ, sofern nicht chronisch	• Primäres okuläres Melanom • Aktive, unbehandelte Metastasen im Zentralnervensystem • Vorangegangene Therapie mit einem Anti-CTLA-4 Antikörper oder einem Tumorstabilisator • Autoimmunerkrankung • Schwangerschaft oder Stillzeit • Unverträglichkeit gegen Bestandteile des Vakzins • Gesamtzustand, der eine adäquate Beurteilung der UE nicht zulässt • Ko-Medikation: Interleukin 2, Interferon oder einem weiteren Immuntherapie-Regime; zytotoxische Chemotherapie; immunsuppressive Substanzen; andere experimentelle Therapien; chronische Behandlung mit Corticosteroiden • Keine Fähigkeit zur Abgabe einer Einwilligungserklärung
--	--

PR: Partielles Ansprechen, Teilremission (*Partial Response*); CR: vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus, UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: CSR der MDX010-20 (1); gekürzt: die im Wortlaut vollständige Liste ist in [Tabelle 4-65](#) hinterlegt ([Anhang 4-F](#))

Vorbehandlung: Die Patienten sollten bereits eine oder mehrere systemische Behandlungen erhalten haben. Auf diese Behandlung haben diese Patienten aber kein entsprechendes Tumorsprechen gezeigt, sie nicht toleriert oder sie haben nach erfolgreicher Behandlung einen Rückfall erlitten. Die vorangegangenen Behandlungen sollten einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthalten: Interleukin-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin oder Carboplatin.

Stratifizierung: Zur gleichmäßigen Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis möglicherweise beeinflussen können, wurden die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, auf Basis des M-Status (M0, M1a, und M1b vs. M1c) bei Randomisierung sowie vorangegangener Interleukin-2 Behandlung (ja/nein) stratifiziert.

HLA-Status: Für gp100 wurde eine Abhängigkeit der Wirkung von einem positiven HLA-A*0201-Genotyp des Leukozytenantigen festgestellt (s. Modul 2.1.2). Der HLA-A*0201 Subtyp kommt zu 90 % bei den Personen vor, die den Supertyp HLA-A*2 aufweisen. Der HLA-A*2 Supertyp tritt bei 45,8 % der kaukasischen Rasse und im Bereich von 39-45,9 % bei anderen Ethnien auf ((30); (31)). Eine Abhängigkeit der Wirkung von Ipilimumab vom HLA-A*0201 Typ ist allerdings unter pharmakologischen Aspekten nicht zu erwarten: Ipilimumab ist ein Antikörper gegen auf T-Zellen lokalisiertes CTLA-4 und wirkt letztlich über eine Stimulation der T-Zellen (siehe (32) sowie Modul 2). Daher ist das Anwendungsgebiet von Ipilimumab nicht auf einen positiven HLA-A*0201-Genotyp begrenzt, was im Folgenden ergänzend ausgeführt wird.

Eine retrospektive Analyse hat die Wirksamkeit von Ipilimumab in Abhängigkeit vom HLA-A*0201-Typ untersucht: Einbezogen in diese Analyse waren vier Phase II-Studien, in denen der HLA-Typ prospektiv untersucht wurde (CA184-004, -007, -008 und -022, (33); (34); (35); (36)). Daten zum HLA-Typ lagen von 93,5 % der Patienten vor. Die Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem Melanom erhielten randomisiert 0,3, 3 oder 10 mg/kg

Ipilimumab. Die gepoolten Daten ergaben ein medianes Gesamtüberleben für die 187 HLA-A*0201-positiven-Patienten von 9,3 Monaten (KI 95 %: 7,4; 11,5) und für die 266 HLA-A*0201-negativen Patienten von 11,4 Monaten (KI 95 %: 9,3; 15,1) (37). Eine Analyse der nach der verabreichten Infusion stratifizierten Daten weist wie auch eine Analyse der BORR und DCR ebenfalls auf keine Abhängigkeit der Wirksamkeit vom HLA-A*0201-Typ hin (37). Ipilimumab assoziierte Nebenwirkungen und immunvermittelte Nebenwirkungen traten bei den verschiedenen HLA-A*0201-Typen in vergleichbarer Häufigkeit auf (37).

Für die Phase III-Studie CA184-024 wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die ebenfalls darauf hinweist, dass die Wirkung von Ipilimumab unabhängig vom HLA-A*0201-Typ ist. In der Studie zeigen Patienten, die mit Ipilimumab in Kombination mit Dacarbazin behandelt wurden, ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die mit Dacarbazin behandelt wurden (38). Wenn dieses bessere Gesamtüberleben nicht durch die gesamte Patientenpopulation des Ipilimumab-Studienarms erreicht worden sein sollte, sondern nur durch die Patienten mit dem etwa zu 50 % vorkommenden positiven HLA-A*0201-Typ, so würde dies eine unrealistisch hohe Wirksamkeit bei diesen Patienten erfordern, damit die statistische Signifikanz weiterhin erhalten bliebe. Gemäß der Fallzahlplanung für die Studie war eine HR von 0,727 (medianes OS von 8 vs. 11 Monaten) zu erwarten, mit einer Power von 90 % bei einem zweiseitigem Signifikanzniveau von 0,05. Damit die ursprünglichen Annahmen für die Gesamtstudie erhalten bliebe, müssten für die Kohorte der HLA-A*0201-positiven Patienten eine HR von 0,53 (entsprechend einem medianen OS von 8 versus 15 Monaten) gefordert werden (15).

Patientenrelevante Endpunkte: Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) in der IPI+gp100+BSC-Gruppe im Vergleich zur Pl+gp100+BSC-Gruppe. Der primäre Endpunkt wurde am 15.01.2009 aufgrund von Empfehlungen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) von BORR auf das Gesamtüberleben geändert. Die Änderung wurde empfohlen, da sich während der Studie zeigte, dass durch die von Ipilimumab erwirkte Tumorantwort, die durch Stimulation des Immunsystems verzögert eintreten kann, das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt den klinischen Nutzen von Ipilimumab genauer wiedergeben kann als konventionelle Endpunkte des Tumoransprechens.

Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben in der IPI+gp100+BSC-Gruppe im Vergleich zur IPI+Pl+BSC-Gruppe und in der IPI+Pl+BSC-Gruppe im Vergleich zur Pl+gp100+BSC-Gruppe, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, sowie Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte untersuchten das Ansprechen des Tumors auf die Intervention, wie die Rate des besten Ansprechens (BORR), das progressionsfreie Überleben (PFS) bis zu Woche 24, die Dauer des Ansprechens. Die Erhebungszeitpunkte für das Tumoransprechen waren Woche 12, 16, 24 und danach alle drei Monate. Erhoben wurde der Endpunkt von den Untersuchern mittels modifizierter WHO-Kriterien zur Beurteilung zweidimensionaler Messverfahren von Läsionen.

Patientendisposition: Zwischen dem 27. September 2004 und 24.07.2008 wurden 1.783 Patienten gescreent und davon 676 randomisiert: 137 in den IPI+Pl+BSC-Arm, 403 für den IPI+gp100+BSC-Arm und 136 in den Pl+gp100+BSC-Arm (für das Flow-Chart zum Patientenfluss s. [Abbildung 4-10](#) im [Anhang 4-F](#)).

Von den randomisierten Patienten erhielten 381 der IPI+gp100+BSC-Gruppe mindestens eine Intervention und jeweils 131 in der IPI+Pl+BSC-Gruppe und Pl+gp100+BSC-Gruppe. Die per-Protokoll Population, die alle Patienten einschließt, die Einschlusskriterien erfüllten und

die keine Protokollverletzung während der Studie aufwiesen, umfasste 315, 106 bzw. 101 Patienten.

Patientencharakteristika (bei Randomisierung): Die klinischen und demographischen Ausgangsmerkmale waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Das Medianalter lag bei 56,2 Jahren, die meisten Patienten waren männlich (59,3 %), jünger als 65 Jahre (71,0 %) und weiß (94,4 %). 483 bzw. 71,4 % aller Patienten befand sich bei Studienbeginn im Krankheitsstadium M1c, und 255 bzw. 37,7 % aller Patienten wiesen zu Beginn einen erhöhten LDH-Wert auf. Die Erstdiagnose lag im Median 3,11 Jahre zurück (Range 0 - 38,9 Jahre). [Tabelle 4-20](#) gibt die Patientencharakteristika bei Randomisierung wieder.

Exposition: 603 (94 %) der Patienten wurden nur im Rahmen des Induktionsregimes (Periode zwischen der ersten geplanten Medikation an der zweiten Kontrolluntersuchung (Woche 1, Tag 1) und dem fünften Kontrollbesuch (Woche 10, Tag 64) behandelt. 408 (63,5 %) der Patienten erreichten die geplante maximale Anzahl der vier Infusionen von Ipilimumab oder Placebo-Ipilimumab und 406 (63,1 %) der Patienten erreichten die geplante Anzahl der gp100 bzw. Placebo-gp100-Injektionen. [Tabelle 4-20](#) gibt die Anzahl der Infusionen Ipilimumab während des Induktionsregimes wieder, die die Patienten in den Interventionsarmen erhalten haben. Dargestellt ist die Anzahl in der jeweiligen Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasst, denen mindestens eine Gabe einer Studienmedikation verabreicht wurde (insgesamt 643 Patienten).

Tabelle 4-22: Exposition Ipilimumab respektive Ipilimumab-Placebo je Interventionsarm (MDX010-20, Sicherheitspopulation)

Anzahl Patienten, die Ipilimumab respektive Ipilimumab-Placebo erhalten haben (%)			
Erhaltenen Infusionen im Induktionsregime	IPI+gp100+BSC (n=380)	IPI+PI+BSC (n=131)	PI+gp100+BSC (n=132)
1	30 (7,9)	10 (7,6)	7 (5,3)
2	56 (14,7)	16 (12,2)	26 (19,7)
3	52 (13,7)	17 (13,0)	21 (15,9)
4	242 (63,7)	88 (67,2)	78 (59,1)
Anzahl Infusionen, die verabreicht wurden			
MW je Patient (SD)	3,3 (0,10)	3,4 (0,97)	3,3 (0,96)
Median	4	4	4
IPI: Ipilimumab, gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff), PI: Placebo, BSC: Best Supportive Care, N: Anzahl; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: Tabelle 3.1.1, (1)			

40 (6 %) Patienten erhielten mindestens eine Infusion im Rahmen eines Reinduktionsregimes: 9 Patienten in der IPI+PI+BSC-Gruppe, 29 Patienten in der IPI+gp100+BSC-Gruppe und 2 Patienten in der PI+gp100+BSC-Gruppe, wobei aus Gründen einer Protokoll-Verletzung nur 8, 23 bzw. ein Patient im respektiven Studienarm für die Ergebnisdiskussion berücksichtigt werden konnte. Die Reinduktion ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen, da auf der Basis einer sehr kleinen Patientenzahl keine endgültigen Schlüsse für die Wirksamkeit einer Reinduktion gezogen werden (Fachinformation YERVOY®, (32)).

Studiendauer und Zensierung: Die Studiendauer richtete sich nicht nach einer definierten Zeitspanne, sondern nach dem Zeitpunkt, an dem ein vorab definierter Anteil der Studienpopulation (N=481) verstorben war.

Zwischen dem 27. September 2004 und 24. Juli 2008 wurden Patienten gescreent und randomisiert, der letztmögliche Erhebungszeitpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben war zum Stichtag am 19. Juni 2009. Es ergibt sich eine maximale (sukzessive) Follow-up-Dauer für Patienten von fünf Jahren.

Am Stichtag (19. Juni 2009) war für 83,3 % aller, ab dem 27. September 2004 in die Studie aufgenommenen Patienten bekannt, ob sie im Laufe der Studie verstorben waren oder am Stichtag noch lebten, für die übrigen 16,7 % der Patienten war der Beobachtungszeitraum zensiert. Im IPI+PI+BSC-Arm liegt die Rate der Zensierung bei 18,2 %, im PI+gp100+BSC-Arm bei 10,3%. Ein Grund für die niedrigere Rate in der PI+gp100+BSC Gruppe ist vermutlich, dass dort für eine höhere Anzahl Patienten bekannt ist, dass sie im Beobachtungszeitraum der Studie verstorben sind.

In [Tabelle 4-23](#) wird für den Zeitrahmen ab Beginn des Studieneinschlusses (27. September 2004) bis zum Stichtag des Studienendes (19. Juni 2009) diejenige Anzahl an Patienten in Drei-Monatsintervallen dargestellt, für die der Beobachtungszeitraum zensiert ist.

Tabelle 4-23: Darstellung der Patienten, für die der Beobachtungszeitraum zensiert ist (MDX010-20, Drei-Monatsintervalle)

Zeit von letzter Beobachtung bis Stichtag des Studienendes (Monate)	IPI+gp100+BSC (n=403)	IPI+PI+BSC (n=137)	PI+gp100+BSC (n=136)	Total (n=676)
	Anzahl Patienten mit Information zum oder vor Stichtag des Studienendes in 3-Monatsintervallen n (%)			
> 36	3 (0,7)	0	1 (0,7)	4 (0,6)
> 30-36	1 (0,2)	1 (0,7)	1 (0,7)	3 (0,4)
>24-30	4 (1,0)	1 (0,7)	0	5 (0,7)
>18-24	4 (1,0)	0	3 (2,2)	7 (1,0)
>12-18	1 (0,2)	1 (0,7)	2 (1,5)	4 (0,6)
>6-12	4 (1,0)	1 (0,7)	0	5 (0,7)
>3-6	0	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,3)
>0-3	57 (14,1)	20 (14,6)	6 (4,4)	83 (12,3)
0 (Stichtag des Studienendes)	329 (81,6)	112 (81,8)	122 (89,7)	563 (83,3)
IPI: Ipilimumab, PI: Placebo, gp100: Glykoprotein 100, BSC: Best Supportive Care Quelle: Daten entnommen (1)				

Fallzahl: Für die Studie liegt eine adäquate Fallzahlplanung für den Vergleich von IPI+gp100+BSC vs. PI+gp100+BSC vor, die für Überlebenszeitstudien charakteristisch ist (siehe [Tabelle 4-65](#), [Anhang 4-F](#)). Auch wenn für die Studienarme IPI+PI+BSC und PI+gp100+BSC keine vorab geplante Fallzahlschätzung durchgeführt wurde, ergibt sich mit

einer beobachteten Ereignisanzahl von 219 eine Aussagesicherheit von mindestens 80 % bei einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05.

Randomisierung: Die Randomisierung erfolgte mittels einer computergenerierten Liste. Die Patienten wurden nach dem M-Stadium (M0, M1a oder M1b vs. M1c) und vorangegangener Behandlung mit Interleukin 2 (ja/ nein) stratifiziert und danach mittels Blockrandomisierung (Blockgröße 20) im Verhältnis 3:1:1 randomisiert.

Die Behandlungszuteilung erfolgte verdeckt durch eine zentrale Zuteilung der Patienten in die Behandlungsgruppen. Welche Therapie jeweils eingesetzt wurde, war dem behandelnden Arzt, den Patienten sowie dem medizinischen Personal nicht bekannt.

Statistische Methoden: Ein statistischer Analyseplan wurde vor Entblindung der Studie erstellt und finalisiert. Die Methoden der statistischen Analysen wurden gemäß den vorliegenden Daten und der zu bestimmenden Zielgröße (Überlebenszeit) adäquat gewählt. Die Primäranalyse wurde mit den Daten der *intention-to-treat* (ITT) Population durchgeführt; d. h. alle Daten der randomisierten Patienten wurden in die Auswertungen einbezogen. Zusätzlich wurden Analysen mit Daten der per-Protokoll Population durchgeführt.

Die Analyse der primären Zielgröße (Gesamtüberleben) fand mittels Cox-Regression zur Berechnung der *Hazard Ratio* (HR) statt. Zu dieser Analyse wurde die ITT-Population (alle Patienten, die randomisiert wurden) herangezogen. Sowohl die primäre Zielgröße, als auch die dazu geeigneten sekundären Zielgrößen wurden mittels Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven dargestellt. Zusätzlich wurden die 1- und 2-Jahresüberlebensraten für die ITT-Population dargestellt. In der Studie wurden keine Sensitivitätsanalysen prospektiv geplant. Post-hoc wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens und für das vorliegende Nutzendossier für das mediane Gesamtüberleben und für das Sicherheitsprofil von gp100 (Endpunkt Verträglichkeit) verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (s. Module [4.2.5.4](#) und [4.3.1.3](#)).

Das Gesamtüberleben wurde ebenso für prospektiv geplante Subgruppen, die durch Informationen aus den zu Beginn der Studie erstellten Dokumentationsbögen definiert wurden, dargestellt. Die Subgruppen wurden nach folgenden Kriterien definiert: M-Stadium (M0/M1a/M1b, M1c), vorangegangene Interleukin-2 Behandlung (ja / nein), *Baseline* LDH ($\leq$ ULN, $>$ ULN), Alter (< 65 Jahre ≥ 65 Jahre) und Geschlecht (männlich / weiblich). Zudem wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben bezüglich der Variablen „Corticosteroide“ und „Absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC)“ durchgeführt.

Die Verträglichkeit und die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Sicherheitspopulation („*safety-population*“) deskriptiv analysiert, in der alle Patienten eingeschlossen wurden, denen mindestens eine Gabe einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung. Für die Verträglichkeit wurden post-hoc Odds-Ratios und 95 % Konfidenzintervalle gemäß Anforderungen der Verfahrensordnung berechnet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
MDX010-20	Ja	ja	ja	ja	Nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der Studie. Die Randomisierungssequenz für die Zuteilung der Gruppen wurde computergeneriert und die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte verdeckt. Sowohl die Patienten, der Behandlungsarzt als auch das medizinische Personal und die Personen, die mit der Datenauswertung beauftragt waren, waren gegenüber der tatsächlichen Medikation der Patienten verblindet. Die Ergebnisse sind gemäß dem statistischen Analyseplan dargestellt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamtüberleben)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)
MDX010-20	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst

werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als *Forest-Plot* dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt [4.2.5.3](#)). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Studie	Operationalisierung
MDX010-20	Das primäre Zielkriterium Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aus jedem Grund. Patienten, die noch nicht verstorben sind, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Stichtag für das Studienende: 19. Juni 2009) noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ipilimumab werden die Ergebnisse der Vergleichsanalysen zwischen den Studienarmen IPI+PI+BSC und PI+gp100+BSC herangezogen. Für die Wirkungsabgrenzung zwischen gp100 und BSC werden die Ergebnisse der Vergleichsanalysen zwischen den Studienarmen IPI+gp100+BSC und IPI+PI+BSC herangezogen. <u>Medianes Gesamtüberleben:</u> Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens werden mittels dem Median der Monate wiedergegeben. Zur Analyse der Überlebenszeiten wird ein Coxmodell zur Berechnung der Hazard Ratios mit einem log-Rank Test unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren M-Stadium (M0, M1a, M1b vs. M1c) und vorherige Behandlung mit IL-2 (ja/nein) verwendet. Der Vergleich fand für die Gruppen IPI+gp100+BSC vs. PI+gp100+BSC, IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC, und IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC statt. Das 95 % Konfidenzintervall der Mediane wurde unter Verwendung der Brookmeyer- und Crowley-Methode berechnet. 95 % Konfidenzintervall für die Hazard Ratios wurde mittels Coxmodell berechnet. <u>Überlebensraten:</u> Die Überlebensrate zu 12, 18 und 24 Monaten nach der Randomisierung ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zu dieser Zeit lebt. Die Überlebensrate wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer bestimmt und mit einem zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall (berechnet mittels Bootstrap-Methode) angegeben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MDX010-20	niedrig	ja	ja	nein	Nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft, da die Untersucher und Erheber der Endpunkte verblindet gegenüber der Behandlung der Ipilimumab (YERVOY®)

Patienten waren, die Auswertung unter Berücksichtigung der *drop-outs* mittels ITT-Prinzips durchgeführt wurde und alle Ergebnisse gemäß der geplanten Analysen adäquat berichtet wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane *Follow-up* Zeit für die Patienten betrug in der IPI+gp100+BSC-Gruppe 21 Monate, in der IPI+PI+BSC-Gruppe 28 Monate und der PI+gp100+BSC-Gruppe 17 Monate. Die Patienten wurden bis zu 55 Monate beobachtet.

Medianes Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der IPI+PI+BSC-Gruppe 10,12 Monate (95 % KI: 8,02; 13,80) und der PI+gp100+BSC-Gruppe 6,44 Monate (95 % KI: 5,49; 8,71). Zwischen der IPI+PI+BSC-Gruppe und der PI+gp100+BSC-Gruppe ergibt sich damit ein Unterschied von 3,68 Monaten. Der Vergleich zwischen der IPI+PI+BSC- und der PI+gp100+BSC-Gruppe zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Vorteil mit einer HR von 0,66 (95 % KI: 0,51; 0,87; $p=0,0026$) und indiziert damit eine Risiko Reduktion (RR) von 34 % für das Gesamtüberleben zugunsten der IPI+PI+BSC-Gruppe im Vergleich zur PI+gp100+BSC-Gruppe.

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der IPI+gp100+BSC-Gruppe 9,95 Monate (95 % KI: 8,48; 11,50) und zeigt im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben der IPI+PI+BSC-Gruppe (medianes Gesamtüberleben von 10,12 Monaten) einen statistisch nicht signifikanten Unterschied mit einer HR nahe 1 (HR: 1,04 (95 % KI: 0,83; 1,30); $p=0,7575$). Somit zeigt die zusätzliche Behandlung mit gp100 keinen Effekt auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer IPI-Behandlung alleine.

Die Analyse für die per-Protokoll Population ergab konsistente Ergebnisse.

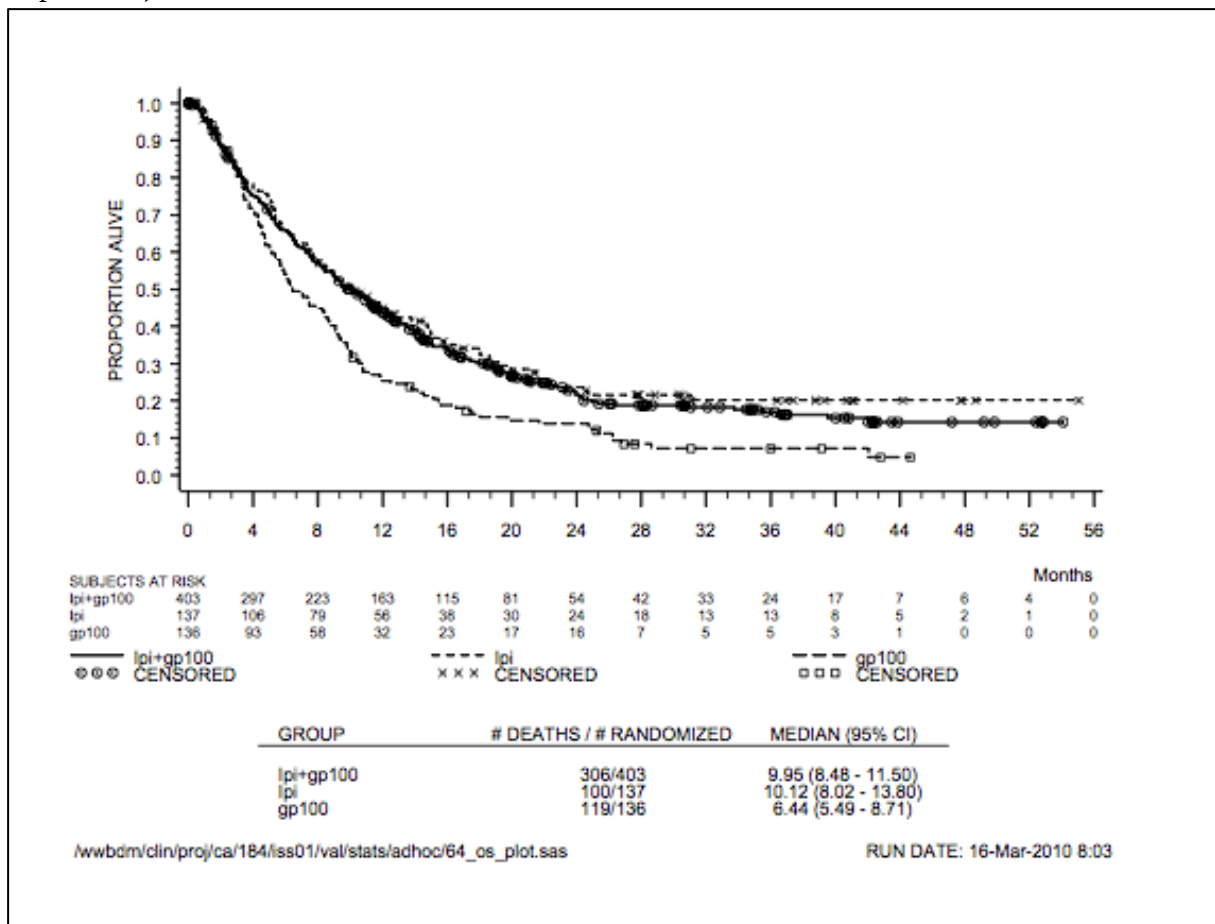
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Mortalitäts-Endpunkt medianes Gesamtüberleben (MDX010-20, ITT Population)

	IPI+PI+BSC	PI+gp100+BSC
Anzahl randomisierter P	137	136
Anzahl verstorbener P	100	119
Anzahl zensierter P	37	17
Medianes Gesamtüberleben; Monate (95% KI)	10,12 (8,02; 13,80)	6,44 (5,49; 8,71)
Hazard Ratio (95% KI)	0,66 (0,51; 0,87)	
p-Wert	0,0026	

	IPI+gp100+BSC	IPI+PI+BSC
Anzahl randomisierter P	403	137
Anzahl verstorbener P	306	100
Anzahl zensierter P	97	37
Medianes Gesamtüberleben; Monate (95% KI)	9,95 (8,48; 11,50)	10,12 (8,02; 13,80)
Hazard Ratio (95% KI)	1,04 (0,83; 1,30)	
p-Wert	0,7575	
IPI: Ipilimumab, PI: Placebo, gp100: Glykoprotein 100, BSC: Best Supportive Care, ITT: Intention to Treat, P: Patienten, KI: Konfidenzintervall, p-Wert: Überschreitungswahrscheinlichkeit Quelle: Daten entnommen (1)		

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (s. Abbildung 2) sind für die drei Gruppen über die ersten vier Monate der Behandlung ähnlich. Danach trennen sich die Kurven und die Studienarme mit Ipilimumab verbleiben bis zum Ende der Beobachtungszeit über der Kurve des PI+gp100+BSC-Vergleichsarms. Der Überlebensvorteil von Ipilimumab wird noch deutlicher ab Monat 24.

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für das mediane Gesamtüberleben (MDX010-20, ITT Population)



Quelle: (1)

Überlebensraten

Die im Median gewonnenen zusätzlichen Lebensmonate verdeutlichen mögliche langfristige Effekte von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Daher werden im Folgenden die 12-, 18- und 24-Monatsüberlebensraten dargestellt, welche ermöglichen, den langfristigen Effekt von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben besser abzubilden (s. [Tabelle 4-29](#)).

Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten waren in der IPI+PI+BSC Gruppe mit 43,6 % und 23,5 % im Vergleich zu der PI+gp100+BSC-Gruppe mit 25,3 % und 13,7 % fast doppelt so hoch. Gleiches gilt für die 18-Monatsüberlebensraten mit 33,2 % (95 % KI: 0.249; 0.417) gegenüber 16,3 % (95 % KI: 0.101; 0.230). Die Ergebnisse der Sicherheitspopulation und der per Protokoll-Population zeigen konsistente Ergebnisse für alle drei Zeitpunkte. Im Folgenden wird auf die Darstellung der 18-Monatsüberlebensrate verzichtet.

Die Risikodifferenz zeigt für das 1- und 2-Jahresüberleben statistisch signifikante Unterschiede, die klinisch relevant sind. Diese Ergebnisse werden durch das jeweilige Relative Risiko und dem zugehörigen 95% KI bestätigt ([39](#)).

Tabelle 4-29: : Ergebnisse für den Mortalitäts-Endpunkt 1- und 2-Jahresüberleben (MDX010-20, ITT Population)

	IPI+gp100+BSC N = 403 Überlebensrate (95% KI)	IPI+PI+BSC N = 137 Überlebensrate (95% KI)	PI+gp100+BSC N = 136 Überlebensrate (95% KI)	IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC RR* (95% KI)	IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC RD* (95% KI) P
1-Jahres- überleben	0,436 (0,386; 0,485)	0,456 (0,370; 0,541)	0,253 (0,181; 0,329)	1,84 (1,31; 2,59)	0,21 (0,10; 0,32) p=0,0002
2-Jahres- überleben	0,216 (0,172; 0,261)	0,235 (0,160; 0,315)	0,137 (0,080; 0,200)	1,67 (1,00; 2,80)	0,09 (0,00; 0,19) p=0,04

IPI: Ipilimumab, PI: Placebo, gp100: Glykoprotein 100, BSC: Best Supportive Care, Überlebensrate: Anteil der Patienten, die das 1- bzw. 2-Jahresüberleben erreichten; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz, ITT: Intention to Treat
 Quelle: (1), *B-MS interne Berechnung für das australische Value Dossier (39).

Mittleres Gesamtüberleben

Auch das Maß des mittleren Gesamtüberlebens kann als ergänzendes Maß zur Darstellung der Verbesserung der Mortalität herangezogen werden (40).

Sensitivitätsanalysen bzgl. des medianen Gesamtüberlebens

Sensitivitätsanalyse 1: Zensierungen (Einverständnis-Rückzug und andere Gründe) gewertet als Ereignis in Therapiearmen mit Ipilimumab: Patienten, die während der Untersuchungszeit zensiert wurden, weil sie ihr Einverständnis zurückzogen haben oder weil andere nicht näher definierbare Gründe vorlagen, wurden in den IPI Gruppen als Ereignis (d.h. als verstorben) angenommen. 13 Patienten in der IPI+gp100+BSC Gruppe und 5 Patienten in der IPI+PI+BSC Gruppe flossen deswegen mit Ereignis in die Analyse ein. In [Tabelle 4-30](#) ist nur der für das vorliegende Dossier relevante Vergleich zwischen der IPI+PI+BSC Gruppe vs. der PI+gp100+BSC Gruppe dargestellt.

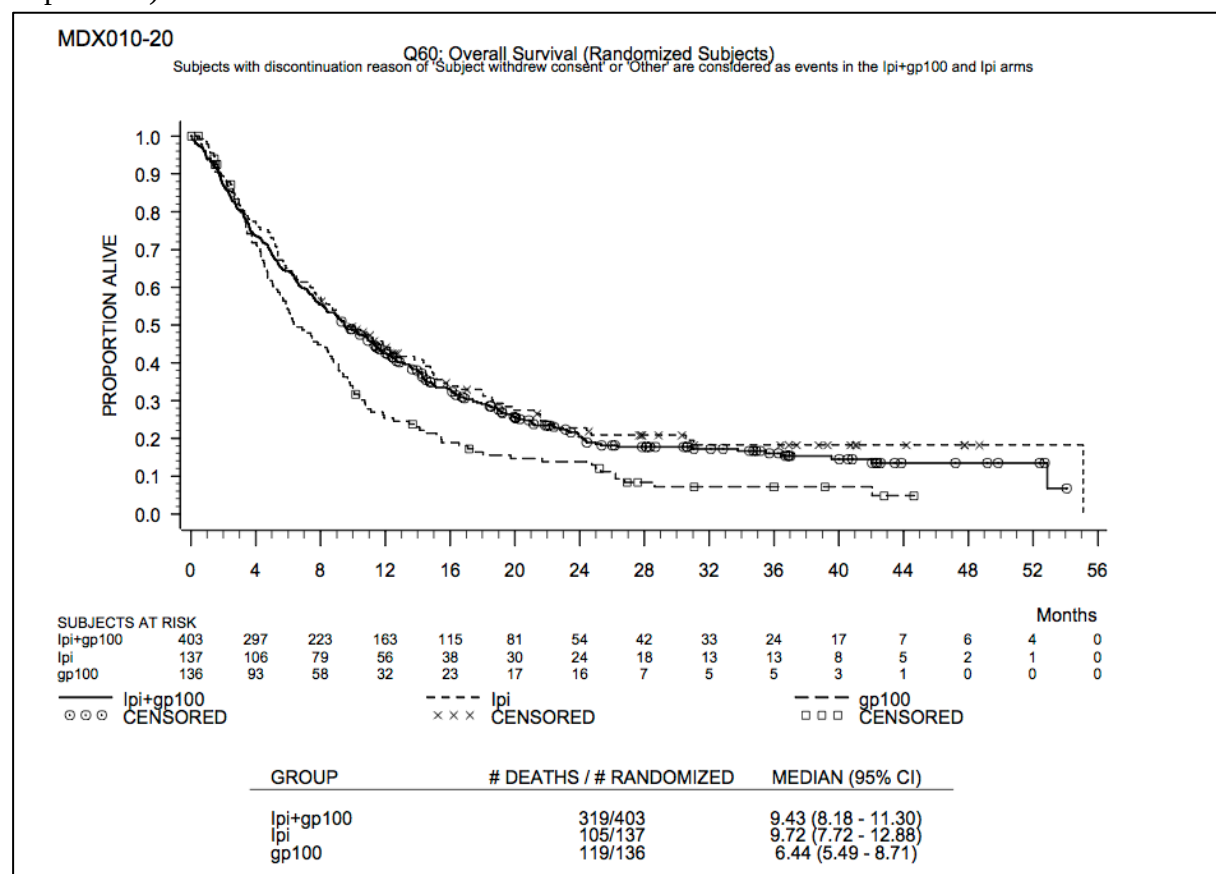
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 1: Zensierungen (Rückzug der Einverständniserklärung und „Andere Gründe“) gewertet als Ereignis (MDX010-20, ITT-Population)

OS in MDX010-20: Beobachtete Ergebnisse und Sensitivitätsanalyse			
	IPI+gp100+BSC (n = 403)	IPI+PI+BSC (n = 137)	PI+gp100+BSC (n = 136)
Beobachtete OS MDX010-20 Ergebnisse – Gesamte Überlebenszeit, Primäranalyse (in Monaten)			
Anzahl an Ereignissen	306	100	119
Anzahl der Zensierten	97	37	17
Median	9,95	10,12	6,44

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

95% KI für Median	(8,48; 11,50)	(8,02; 13,80)	(5,49; 8,71)
HR vs. Pl+gp100+BSC mit 95% KI	0,68 (0,55; 0,85)	0,66 (0,51; 0,87)	
Log-rank p-Wert vs. gp100	0,0004	0,0026	
Sensitivitätsanalyse des OS: Zensurierungen (Einverständnis-Rückzug und andere Gründe) gewertet als Ereignis			
Anzahl an Ereignissen	319	105	119
Anzahl der Zensierten	84	32	17
Median	9,43	9,72	6,44
95% KI für Median	(8,18; 11,30)	(7,72; 12,88)	(5,49; 8,71)
HR vs. Pl+gp100+BSC mit 95% KI	0,71 (0,58; 0,88)	0,69 (0,53; 0,90)	
<i>IPI: Ipilimumab, Pl: Placebo, gp100: Glykoprotein 100, BSC: Best Supportive Care, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, p-Wert: Überschreitungswahrscheinlichkeit HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall</i> Quelle: Daten entnommen aus ((41), (42))			

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1: Zensurierungen (Rückzug der Einverständniserklärung und „Andere Gründe“) gewertet als Ereignis (MDX010-20, ITT-Population)



Quelle: Daten entnommen ((41), (42)).

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Primäranalyse (HR: 0,66 (95 % KI: 0,51; 0,87)) ergibt sich keine wesentlichen Abweichung zu dieser Sensitivitätsanalyse.

Für die IPI+gp100+BSC- und IPI+PI+BSC-Gruppe zeigen die medianen Überlebenszeiten der Kaplan-Meier-Kurve ähnliche Werte, die keinen Unterschied vermuten lassen. Anhand dieser Ergebnisse ist eine Beeinflussung durch gp100 hinsichtlich eines Überlebensvorteils für Ipilimumab als unwahrscheinlich zu betrachten.

Sensitivitätsanalyse 2: Zensierungen (Patienten in den IPI-Gruppen mit TAUE, die zum Studienabbruch geführt haben) gewertet als Ereignis: Patienten, die während der Untersuchungszeit zensiert wurden, weil für diese Patienten der Studienabbruch wegen eines TAUE unter Behandlung mit Ipilimumab vorlag, wurden als Ereignis (d.h. als verstorben) angenommen. Acht Patienten in der IPI+gp100+BSC Gruppe und ein Patient in der IPI+PI+BSC Gruppe flossen deswegen mit einem Ereignis in die Analyse ein. In Tabelle 4.12c ist nur der für das vorliegende Dossier relevante Vergleich zwischen der IPI+PI+BSC-Gruppe vs. der PI+gp100+BSC-Gruppe dargestellt.

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse 2: Zensierungen (TAUE unter IPI, die zum Studienabbruch geführt haben) gewertet als Ereignis (MDX010-20, ITT-Population)

OS in MDX010-20: Beobachtete Ergebnisse und Sensitivitätsanalyse			
	IPI+gp100+BSC (n = 403)	IPI+PI+BSC (n = 137)	PI+gp100+BSC (n = 136)
Beobachtete Ergebnisse medianes Gesamtüberleben (in Monaten), MDX010-20 Primäranalyse			
Anzahl an Ereignissen	306	100	119
Anzahl der Zensierten	97	37	17
Median	9,95	10,12	6,44
95% KI für Median	(8,48; 11,50)	(8,02; 13,80)	(5,49; 8,71)
HR vs. PI+gp100+BSC mit 95% KI	0,68 (0,55; 0,85)	0,66 (0,51; 0,87)	
Log-rank p-Wert vs. PI+gp100+BSC	0,0004	0,0026	
Sensitivitätsanalyse des medianen Gesamtüberlebens: Zensierungen (TAUE unter IPI das zum Studienabbruch geführt hat) gewertet als Ereignis			
Anzahl an Ereignissen	314	101	119
Anzahl der Zensierten	89	36	17
Median	9,4	9,7	6,44
95% KI für Median	(8,1; 11,1)	(7,7; 12,9)	(5,49; 8,71)
HR vs. PI+gp100+BSC mit 95% KI	0,72 (0,59; 0,90)	0,68 (0,52; 0,89)	
<i>IPI: Ipilimumab, PI: Placebo, gp100: Glykoprotein 100, BSC: Best Supportive Care, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, p-Wert: Überschreitungswahrscheinlichkeit HR=Hazard Ratio; KI=Konfidenzintervall</i> Quelle: Daten entnommen (41), (42).			

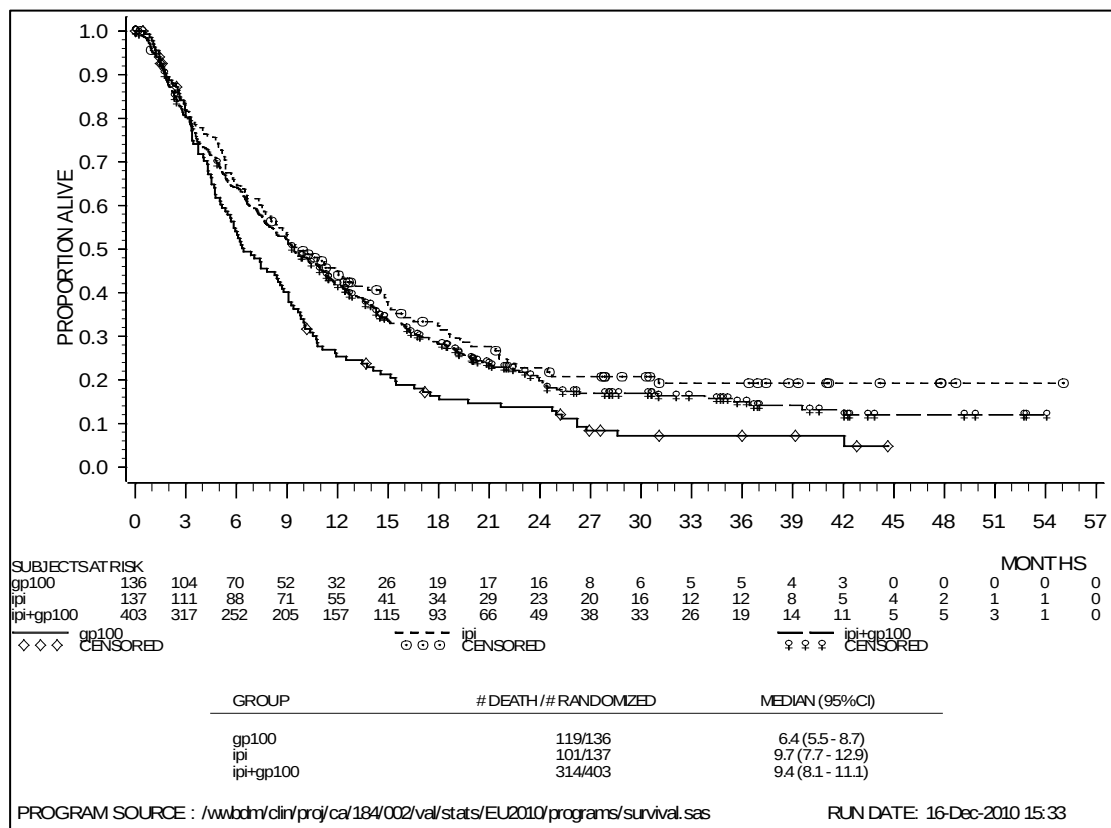
Im Vergleich zu den Ergebnissen der Primäranalyse (HR: 0,66 (95 % KI: 0,51; 0,87)) ergibt sich keine wesentlichen Abweichung in dieser Sensitivitätsanalyse.

Für die IPI+gp100+BSC- und IPI+PI+BSC-Gruppe zeigen die medianen Überlebenszeiten der Kaplan-Meier-Kurve ähnliche Werte mit 9,43 Monaten (95 % KI 8,18; 11,30) und 9,72

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Monaten (95 % KI 7,72; 12,88), die keinen Unterschied vermuten lassen. Anhand dieser Ergebnisse ist eine Beeinflussung durch gp100 hinsichtlich eines Überlebensvorteils für Ipilimumab als unwahrscheinlich zu betrachten.

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2: Zensierungen (TAUE unter IPI, die zum Studienabbruch geführt haben) gewertet als Ereignis (MDX010-20, ITT-Population)



Quelle: Daten entnommen ((41), (42)).

Sensitivitätsanalyse 3: Einfluss einer potenziell verschlechternden Wirkung von gp100 (Hinzurechnung von +1,1 Monate): Der Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC sowie der Vergleich IPI+gp100+BSC vs. PI+gp100+BSC wurden unter der Annahme analysiert, dass zu der jeweiligen Überlebenszeit von Patienten, die im PI+gp100+BSC-Studienarm mit gp100 behandelt wurden, 1,1 Monate gegenüber den Ergebnissen der Primäranalyse hinzu gerechnet wurden. [Tabelle 4-32](#) und [Abbildung 4-6](#) geben die Ergebnisse der Analyse bzw. die Kaplan-Meier-Kurven wieder.

Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse 3: Einfluss einer potenziell verschlechternden Wirkung von gp100 (Hinzurechnung von +1,1 Monate)

OS in MDX010-20: Beobachtete Ergebnisse und Sensitivitätsanalyse			
	IPI+gp100+BSC (n = 403)	IPI+PI+BSC (n = 137)	PI+gp100+BSC (n = 136)
Beobachtete OS MDX010-20 Ergebnisse – Gesamte Überlebenszeit, Primäranalyse (in Monaten)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

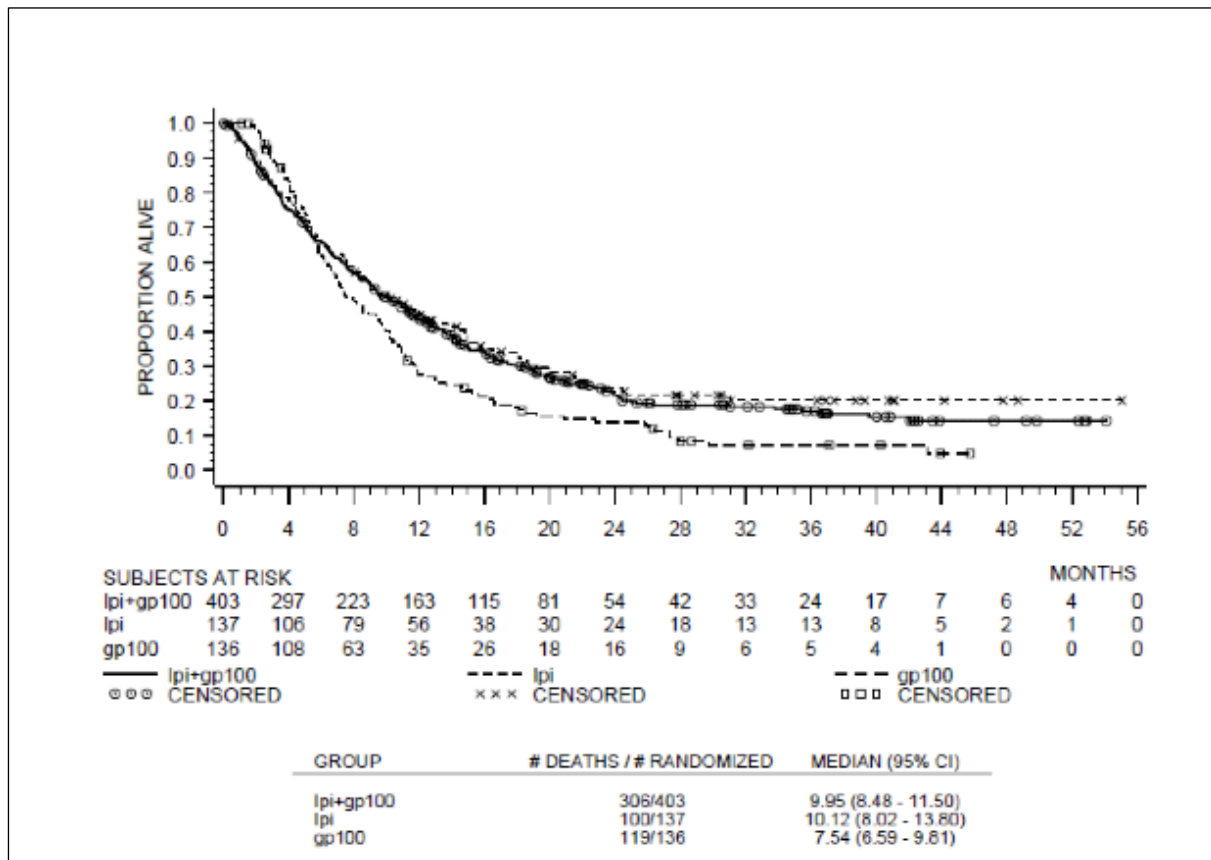
Anzahl an Ereignissen	306	100	119
Anzahl der Zensierten	97	37	17
Median	9,95	10,12	6,44
95% KI für Median	(8,48; 11,50)	(8,02; 13,80)	(5,49; 8,71)
HR vs. Pl+gp100+BSC mit 95% KI	0,68 (0,55; 0,85)	0,66 (0,51; 0,87)	
Log-rank p-Wert vs. gp100	0,0004	0,0026	
Sensitivitätsanalyse: + 1;1 Monat zu OS für jede gp100 Einheit: Gesamte Überlebenszeit (in Monaten)			
Anzahl an Ereignissen	306	100	119
Anzahl der Zensierten	97	37	17
Median	9,95	10,12	7,54
95% KI für Median	(8,48; 11,50)	(8,02; 13,80)	(6,59; 9,81)
HR vs. Pl+gp100+BSC mit 95% KI	0,77 (0,62; 0,95)	0,74 (0,56; 0,96)	
Log-rank p-Wert vs. gp100	0,015	0,0252	
IPI: Ipilimumab, Pl: Placebo, gp100: Glykoprotein 100, BSC: <i>Best Supportive Care</i> , OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>), N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, p-Wert: Überschreitungswahrscheinlichkeit, HR=Hazard Ratio; KI=Konfidenzintervall Quelle: Daten entnommen ((41); (42)).			

Die Ergebnisse zeigen, dass ein angenommener verschlechternder Effekt von gp100 um 1,1 Monate nicht die Ergebnisse der Primäranalyse beeinträchtigen. Deswegen wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Schwellenwert zu ermitteln, der die Ergebnisse der Primäranalyse beeinflusst.

Für den Vergleich IPI+Pl+BSC vs. Pl+gp100+BSC erreicht der p-Wert des log-Rank Tests den Wert von 0,05, wenn 1,5 Monate zur beobachteten Überlebenszeit eines jeden Patienten hinzugefügt wurden, der gp100 erhielt. Der p-Wert des log-Rank Tests erreicht den Wert von 0,1, wenn 1,9 Monate zur beobachteten Überlebenszeit eines jeden Patienten hinzugefügt wurden, der gp100 erhielt. Inkremente von 1,5 bzw. 1,9 Monate repräsentieren 23 % bzw. 30 % der tatsächlichen beobachteten Überlebenszeit (6,44 Monate) im Pl+gp100+BSC-Arm.

Anhand dieser Ergebnisse ist eine Beeinflussung durch gp100 hinsichtlich eines Überlebensvorteils für Ipilimumab als unwahrscheinlich zu betrachten.

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des OS – Einfluss einer verschlechternden Wirkung von gp100 (+1,1 Monat) für die ITT Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Quelle: Daten entnommen ((41); (42)).

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis anderer Wirksamkeitsendpunkte

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte „Rate des besten Gesamtansprechens (*Best Overall Response Rate*, BORR)“, „Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR)“ und „Progressionsfreies Überleben (*Progression free survival*, PFS)“ werden nicht direkt zur Zusatznutzenbewertung herangezogen, zeigen aber statistisch signifikant bessere Ergebnisse als die Vergleichstherapie und bestätigen somit die Konsistenz des Vorteils für das Gesamtüberleben für Ipilimumab gegenüber der Kontrollgruppe.

Die BORR für IPI+PI+BSC lag mit 10,9 % (95 % KI: 6,3 %; 17,4 %) signifikant oberhalb der BORR für PI+gp100+BSC mit 1,5 % (95 % KI: 0,2; 5,2, $p=0,0012$). Die DCR für IPI+PI+BSC lag mit 28,5 % (95 % KI: 21,1 %; 36,8 %) signifikant oberhalb der Rate für PI+gp100+BSC mit 11,0 % (95 % KI: 6,3; 17,5, $p=0,0002$). Auch die PFS zeigte trotz eines numerisch vergleichbaren medianen PFS von 2,86 Monaten im IPI+PI+BSC vs. 2,76 Monaten im PI+gp100+BSC mit einem Hazard Ratio von 0,64 (95 % KI: 0,50; 0,83), also der statistisch signifikanten Reduktion des Risikos, einen Progress zu erleiden um 36 %, einen statistisch signifikanten, erheblichen Vorteil für IPI+PI+BSC (1).

Auch das Maß des mittleren Gesamtüberlebens kann als ergänzendes Maß zur Darstellung der langfristigen Verbesserung der Mortalität herangezogen werden und bestätigt den Vorteil von Ipilimumab für das Gesamtüberleben gegenüber der Kontrollgruppe (40), wird im

vorliegenden Dossier aber nicht für die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Gemäß § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 5. Kap. VerfO-GBA belegt die MDX010-20 damit für Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des patienten- und therapierelevanten Endpunkts Gesamtüberleben durch die erhebliche Verlängerung der medianen Gesamtüberlebens sowie die Verbesserung des 1- und 2-Jahresüberlebensraten. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte bestätigen die Konsistenz des Vorteils für das Gesamtüberleben für Ipilimumab gegenüber BSC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil nur ein RCT zur Bewertung identifiziert wurde.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
MDX0100 20	EORTC QLQ-C30: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem Fragebogen QLQ-C30 der <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> EORTC in Woche 1 (<i>Baseline</i>), 12 und 24 erhoben. Mit dem Fragebogen werden die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, physische Funktionalität, Rollen-Funktionalität, kognitive Funktionalität, emotionale Funktionalität, soziale Funktionalität), die häufigsten Symptome der Tumorkranken (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe/Atembeschwerden, Schlaf-Störungen, Appetit-Mangel, Obstipation, Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten erfasst. Hohe Werte bei den Lebensqualitätsparametern zeigen eine hohe Lebensqualität und niedrige Werte bei den Symptomen eine gering ausgeprägte Symptomatik an. Für einzelne Bereiche werden eigene Berechnungen durchgeführt: • Der Wert für allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität ist eine Transformation aus den durchschnittlichen Rohdaten der Fragen 29 und 30 mit 0 als schlechtestem Wert und 100 als besten Wert. • Der Wert für Funktionale Skalen ist eine Transformation aus den durchschnittlichen Rohdaten der Fragen mit 0 als schlechtestem Wert und 100 als besten Wert: Frage 1-5: Physische Funktionalität, Frage 6 und 7: Rollen- Funktionalität, Frage 21-24: Emotionale Funktionalität, Frage 20 und 25: Kognitive Funktionalität, Frage 26 und 27: Soziale Funktionalität. • Der Wert für Symptom Skala ist eine Transformation aus den durchschnittlichen Rohdaten der Fragen mit 0 als keine Symptome und 100 als schlechtestem Wert. Frage 10, 12 und 18: Erschöpfung, Frage 14 und 15: Übelkeit und Erbrechen, Frage 9 und 19: Schmerzen, Frage 8: Dyspnoe/ Atembeschwerden, Frage 11: Schlaf-Störungen, Frage 13: Appetit-Mangel, Frage 16: Obstipation, Frage 17: Diarrhö, Frage 28: Finanzielle Schwierigkeiten. Die Differenzen zu Woche 12 wurden mittels Kovarianz-Modell (ANCOVA) mit den Kovariaten M-Stadium (M0, M1a, oder M1b vs. M1c), und vorherige Behandlung mit IL-2 (Ja/Nein) analysiert. In das Modell wurden Daten aller Interventionsgruppen aufgenommen. Die gemäß Studienbericht zu bestimmenden Vergleiche waren IPI+gp100+BSC vs. Pl+gp100+BSC, IPI+gp100+BSC vs. IPI+Pl+BSC und IPI+Pl+BSC vs. Pl+gp100+BSC. Für das vorliegende Dossier werden nur die relevanten Vergleiche IPI+Pl+BSC vs. Pl+gp100+BSC und IPI+gp100+BSC vs. IPI+Pl+BSC betrachtet. Fehlende Werte wurden nicht per Imputation berechnet, da die meisten Patienten, die keine Werte für Woche 12 aufwiesen, auch keine Follow-up Erhebungen hatten. Für die Differenzen zu Woche 24 wurde kein Kovarianz-Modell verwendet, da von den meisten Patienten keine Daten in Woche 24 erhoben werden konnten. Die Ergebnisse pro Interventionsgruppe werden als Mittelwert der Differenzen mit dem zugehörigen Standardabweichungen dargestellt, die Vergleichsanalysen mittels dem Mittelwert des kleinsten Quadratschätzers bzw. der Differenz der Mittelwerte plus dem jeweiligen 95 % Konfidenzintervall. Die Ergebnisse der Differenzen zu Woche 24 werden hier im Dossier nicht dargestellt, da sie im Studienbericht aufgrund der geringen Rücklaufquote nur deskriptiv beschrieben wurden. SF-36: Auswertungen für den SF-36 Fragebogen sind unterblieben, da der EORTC QLQ-C30 wesentliche Fragen des SF-36 abdeckt und auch Erhebungen der FACIT-Fatigue Skala und der Symptom Distress Skala (SDS) abdeckt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MDX010-20	niedrig	ja	Nein	nein	Nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Lebensqualität wird als hoch eingestuft. Die Untersucher und Erheber der Endpunkte waren verblindet gegenüber der Behandlung der Patienten, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich für die Studiengruppen IPI+PI+BSC und PI+gp100+BSC jeweils in weniger als 5 % der Patienten von der ITT Population. Allerdings war die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12-Wochen-Visite unterhalb von 65 %, so dass für viele Patienten Angaben fehlen. Da die Analyse des CSR auf die Daten zu Studienbeginn und Woche 12 beschränkt ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in die eine oder andere Richtung verzerrt sind, da Patienten abhängig von der Lebensqualität oder Progression der Erkrankung dazu neigen könnten, die QoL Fragebögen eher auszufüllen oder eben nicht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben. Änderungen der Lebensqualität wurden anhand von Unterschieden der Scorewerte beurteilt, die in Kategorien von „wenig“ (Scorewertunterschied > 5 bis 10), „moderat“ (Scorewertunterschied > 10 bis 20), und „viel“ (Scorewertunterschied > 20) eingeteilt sind. Ein Scorewertunterschied bis 5 wird als klinisch bedeutungslos eingestuft. Die Einteilung in die Kategorien wird im statistischen Analyseplan der Studie nicht definiert, wird aber angewandt, da sie allgemein akzeptiert ist [\(43\)](#).

Die Verschlechterung in den Gesundheitszuständen bewegen sich für alle Gruppen in den Kategorien „kein Unterschied“, „wenig“ bis „moderat“.

Für die IPI+PI+BSC-Gruppe ergab sich im Vergleich zur PI+gp100+BSC-Gruppe eine günstigere Einstufung um eine Kategorie (wenig vs. moderat) bei allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, physischer Funktionalität und Schmerzen, um zwei Kategorien (klinisch bedeutungslos vs. moderat) bei Obstipation. Eine günstigere Einstufung um eine Kategorie (klinisch bedeutungslos vs. wenig) ergab sich für die PI+gp100+BSC-Gruppe bei sozialer Funktionalität und Diarrhö.

Der einzige statistische Unterschied, eine günstigere Situation für die IPI+PI+BSC-Gruppe widerspiegelnd, wurde bei der Obstipation gemessen (Änderung der durchschnittlichen Baseline für die IPI+PI+BSC-Gruppe vs. PI+gp100+BSC-Gruppe 1,9 vs. 11,8, $p=0,010$).

Limitierend muss festgehalten werden, dass für den EORTC-QLQ-C30 zwar zu Studieneinschluss etwa 95 % (362/381; 125/131; 125/131) der Patienten des IPI+gp100+BSC, IPI+PI+BSC, PI-gp100-Studienarms einen Fragebogen ausgefüllt haben, aber nur noch von 61,9 % (236/381), 64,9 % (85/131) bzw. respektive 61,1 % (80/131) Werte beim 12-Wochen Follow-up vorlagen. Daher ist die Analyse des CSR beschränkt auf die Daten zu Studienbeginn und Woche 12. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in die eine oder andere Richtung verzerrt sind, da Patienten abhängig von der Lebensqualität oder Progression der Erkrankung dazu neigen könnten, die QoL Fragebögen eher auszufüllen oder eben nicht.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analyse der gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Sicherheitspopulation</i>)							
Vergleich der IPI+gp100+BSC-Gruppe und PI+gp100+BSC-Gruppe							
	IPI+gp100+BSC			IPI+PI+BSC			IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC
	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	Δ LS MW (95% KI) p-Wert
allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	65,0 (23,5) [362]	61,4 (24,1) [236]	-7,4 (-10,4; 4,3)	65,7 (22,0) [125]	58,8 (23,9) [85]	-8,8 (-13,5; -4,1)	1,4 (-3,9; 6,8) 0,6026
Physische Funktionalität	78,2 (21,5) [363]	75,0 (24,7) [235]	-6,2 (-8,9; -3,4)	75,7 (22,6) [126]	72,4 (24,8) [84]	-5,1 (-9,4; -0,8)	-1,1 (-6,0; 3,8) 0,6590
Rollen-Funktionalität	70,8 (31,5) [363]	67,3 (32,6) [235]	-9,3 (-13,4; -5,3)	70,5 (31,6) [126]	63,9 (33,4) [84]	-10,5 (-16,8; -4,1)	1,1 (-6,1; 8,3) 0,7597
Kognitive Funktionalität	84,2 (19,5) [363]	81,1 (22,8) [236]	-3,1 (-5,8; -0,3)	85,7 (17,8) [125]	80,4 (20,4) [85]	-4,3 (-8,6; 0,0)	1,2 (-3,6; 6,0) 0,6266
Emotionale Funktionalität	73,6 (21,8) [363]	73,2 (22,5) [236]	-1,5 (-4,2; 1,1)	75,5 (21,4) [125]	71,8 (25,4) [85]	-3,6 (-7,7; 0,6)	2,00 (-2,7; 6,7) 0,3938
Soziale Funktionalität	73,2 (27,7) [363]	72,6 (29,9) [236]	-5,6 (-9,2; -2,0)	78,4 (24,0) [125]	70,6 (31,3) [85]	-7,5 (-13,2; -1,9)	1,9 (-4,5; 8,3) 0,5538

	IPI+gp100+BSC			IPI+PI+BSC			IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC
	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	Δ LS MW (95% KI) p-Wert
Erschöpfung	34,43 (25,3) [362]	40,2 (28,0) [235]	10,6 (7,0; 14,1)	33,6 (22,8) [126]	44,2 (28,9) [83]	12,5 (7,0; 18,1)	-2,0 (-8,2; 4,3) 0,5329
Übelkeit und Erbrechen	10,7 (20,5) [363]	12,9 (21,3) [235]	4,6 (1,9; 7,3)	10,6 (21,0) [126]	12,1 (20,8) [84]	3,1 (-1,0; 7,3)	1,4 (-3,3; 6,2) 0,5497
Schmerzen	28,15 (29,4) [363]	29,1 (29,0) [236]	5,6 (2,0; 9,3)	27,51 (28,2) [126]	32,35 (30,6) [85]	7,9 (2,2; 13,6)	-2,3 (-8,7; 4,2) 0,4898
Dyspnoe/Atembeschwerden	18,1 (25,9) [361]	19,5 (25,6) [233]	3,5 (0,0; 6,9)	17,8 (24,3) [122]	21,8 (29,5) [84]	5,3 (-0,1; 10,7)	-1,8 (-7,9; 4,2) 0,5548
Schlaf-Störungen	27,4 (29,6) [363]	30,2 (31,5) [234]	6,5 (2,3; 10,7)	29,1 (30,1) [126]	34,9 (33,9) [84]	10,1 (3,6; 16,6)	-3,6 (-10,9; 3,7) 0,3351
Appetit-Mangel	20,0 (30,4) [363]	22,9 (31,4) [234]	8,5 (4,4; 12,5)	16,4 (24,9) [126]	26,6 (33,8) [84]	11,6 (5,3; 17,9)	-3,1 (-10,2; 4,0) 0,3911
Obstipation	13,5 (24,8) [362]	13,6 (25,7) [235]	5,2 (91,7; 8,7)	15,7 26,29 [125]	13,1 (22,6) [84]	1,9 (-3,5; 7,2)	-3,4 (-2,8; 9,5) 0,2796

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	IPI+gp100+BSC			IPI+PI+BSC			IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC
	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	Δ LS MW (95% KI) p-Wert
Diarrhö	7,7 (17,4) [362]	14,7 (26,9) [233]	6,4 (2,8; 10,1)	10,2 (20,5) [124]	18 (-31,9) [85]	9,1 (3,4; 14,7)	-2,6 (-9,0; 3,8) 0,4169
Finanzielle Schwierigkeiten	20,7 (29,7) [360]	19,0 (28,5) [235]	0 (-3,2; 3,2)	20,4 (29,1) [124]	22,7 (33,4) [85]	3,1 (-1,9; 8,1)	-3,1 (-8,8; 2,6) 0,2849

Vergleich der IPI+PI+BSC-Gruppe und PI+gp100+BSC-Gruppe /Sicherheitspopulation)							
	IPI+PI+BSC			PI+gp100+BSC			IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC
	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	Δ LS MW(95% KI) p-Wert
allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	65,7 (22,0) [125]	58,8 (23,9) [85]	-8,8 (-13,5; -4,1)	60,6 (23,3) [125]	55,4 (25,9) [80]	-10,4 (-15,3; -5,5)	1,6 (-5,0; 8,2) 0,63
Physische Funktionalität	70,5 (31,6) [126]	72,4 (24,8) [84]	-5,1 (-9,4; -0,8)	74,4 (23,1) [125]	66,7 (25,9) [81]	-10,1 (-14,5; -5,7)	5 (-0,9; 11,0) 0,0978
Rollen-Funktionalität	85,7 (17,8) [125]	63,9 (33,4) [84]	-10,5 (-16,8; -4,1)	67,6 (30,2) [125]	60,1 (35,9) [81]	-13,7 (-20,2; -7,2)	3,2 (-5,6; 12,0) 0,4742
Kognitive Funktionalität	75,5 (21,4) [125]	80,4 (20,4) [85]	-4,3 (-8,6; 0,0)	83,1 (22,1) [125]	80,0 (23,5) [81]	-3,4 (-7,8; 1,0)	-0,9 (-6,9; 5,0) 0,7616
Emotionale Funktionalität	78,4(24,0) [125]	71,8 (25,4) [85]	-3,6 (-7,7; 0,6)	72,0 (22,2) [125]	71,2 (22,5) [81]	-1,5 (-5,8; 2,7)	-2 (-7,8; 3,7) 0,4873
Soziale Funktionalität	33,6 (22,8) [126]	70,6 (31,3) [85]	-7,5 (-13,2; -1,9)	71,4 (26,9) [123]	71,0 (30,6) [81]	-4,2 (-10,1; 1,8)	-3,4 (-11,3; 4,6) 0,4041
Erschöpfung	10,6 (21,0) [126]	44,2 (28,9) [83]	12,5 (7,0; 18,1)	38,3 (26,4) [125]	47,3 (34,0) [81]	14,5 (8,8; 20,2)	-2 (-9,6; 5,7) 0,6168

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	IPI+PI+BSC			PI+gp100+BSC			IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC
	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	Δ LS MW(95% KI) p-Wert
Übelkeit und Erbrechen	27,51 (28,2) [126]	12,1 (20,8) [84]	3,1 (-1,0; 7,3)	10,5 (18,3) [125]	14,0 (20,2) [81]	4,4 (0,1; 8,7)	-1,3 (-7,1; 4,6) 0,6716
Schmerzen	17,8 (24,3) [122]	32,35 (30,6) [85]	7,9 (2,2; 13,6)	30,67(28,7) 125]	36,6 (32,4) [81]	11,9 (6,0; 17,7)	-4 (-11,9; 3,9) 0,3214
Dyspnoe/Atembeschwerden	29,1 (30,1) [126]	21,8 (29,5) [84]	5,3 (-0,1; 10,7)	20,2 (25,8) [124]	27,2 (31,2) [81]	9,1 (3,6, 14,6)	-3,8 (-11,2, 3,7) 0,3187
Schlaf-Störungen	16,4 (24,9) [126]	34,9 (33,9) [84]	10,1 (3,6; 16,6)	30,4 (32,4) [124]	37,5 (35,3) [80]	11 (4,3; 17,8)	-0,9 (-10,0; 8,2) 0,8464
Appetit-Mangel	15,7 26,29 [125]	26,6 (33,8) [84]	11,6 (5,3; 17,9)	20,8 (29,5) [125]	26,7 (33,9) [81]	10,3 (3,8; 16,8)	1,3 (-7,4; 10,1) 0,7675
Obstipation	10,2 (20,5) [124]	13,1 (22,6) [84]	1,9 (-3,5; 7,2)	17,9 (28,3) [125]	25,0 (33,3) [80]	11,8 (6,2; 17,4)	-9,9 (-17,4; -2,4) 0,0101
Diarrhö	20,4 (29,1) [124]	18 (-31,9) [85]	9,1 (3,4; 14,7)	5,9 (13,4) [125]	9,5 (-17,7) [81]	2,1 (-3,7; 7,9)	6,9 (-0,9; 14,8) 0,0821

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	IPI+PI+BSC			PI+gp100+BSC			IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC
	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	BL MW (SD) [N]	EP MW (SD) [N]	LS MW (95% KI)	Δ LS MW(95% KI) p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten	20,4(29,05)[124]	22,7 (33,4) [85]	3,1 (-1,9; 8,1)	23,0 (30,2) [123]	23,0 (32,8) [81]	1,7 (-3,5; 6,9)	1,4 (-5,6; 8,4) 0,6949
<i>IPI: Ipilimumab, PI: Placebo, gp100: Glykoprotein 100, BSC: Best Supportive Care, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), BL: Baseline = Tag 1; MW: Mittelwert, EP: Endpunkt= Woche 12; LS MW: Mittelwert aus der Methode der: least square (Prinzip des kleinsten Quadrate; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten;Quadrates), , SD: Standardabweichung, N: Anzahl</i> Quelle: Tabelle 4.9.1 and 4.10.1 (1)							

Zusätzlich zur im CSR berichteten Analyse der HrQoL Daten berichtet Batty et al. (44) über eine Modellierung der Nutzwerte für den Vergleich der drei Studienarme der Studie MDX010-20, die auch dem National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) vorgelegt wurde (45).

Insgesamt gingen 971 Beobachtungen in die Analyse ein. Es wird kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gefunden (s. Tabelle 4-36) für die Gruppe der Patienten mit nicht-progressiver noch mit progressiver Erkrankung (45).

Tabelle 4-36: Vergleich der Nutzwerte (Utility) auf Basis des EORTC QLQ-C30 in den drei Studienarmen der eingeschlossenen Studie MDX010-20

Behandlungsgruppe	Progressionsstatus	n _{Beobachtungen}	Nutzwerte (Utility)	Standard-abweichung
Pl+gp100+BSC	Progression	68	0,719	0,161
	ohne Progression	131	0,789	0,135
IPI+gp100+BSC	Progression	185	0,760	0,149
	ohne Progression	393	0,802	0,134
IPI+Pl+BSC	Progression	61	0,781	0,161
	ohne Progression	133	0,804	0,141
Alle Gruppen	Progression	314	0,763	0,160
	ohne Progression	657	0,801	0,138
IPI: Ipilimumab, Pl: Placebo, gp100: Glykoprotein 100, BSC: Best Supportive Care Quelle: entnommen und übersetzt nach (45).				

Über alle Gruppen hinweg zeigt sich nur ein geringer Abfall in den Nutzwerten (Utility) für Patienten mit progressiver Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit nichtprogressiver Erkrankung. Insgesamt unterscheiden sich die Nutzwerte der Patienten nicht zwischen den Gruppen IPI+Pl+BSC und Pl+gp100+BSC. Daher ist anzunehmen, dass die erhöhte Rate an therapieassoziierten UE in den Therapiearmen mit Ipilimumab nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führt.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

In diesem Kapitel wird der Endpunkt der therapiebedingten Morbidität (Verträglichkeit) anhand von allen unerwünschten Ereignissen (UE), therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TAUE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schwerwiegenden therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TASUE) sowie UE, die zum Studienabbruch geführt haben, operationalisiert.

UE wurden in der MDX010-20 Studie erhoben und mittels des medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) kodiert. Die National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 wurde zur Definition der Kategorien und Schweregrade herangezogen. Schwere UE werden demnach mit einem Grad von 3 und mehr bezeichnet. Für jedes UE hat der Untersucher den Bezug zur Studientherapie geschätzt.

Zusätzlich wurden immunvermittelte (ir)TAUE und TASUE dokumentiert, die auf den Wirkmechanismus (T-Zellaktivierung durch CTLA-4 Inhibition) zurückgeführt werden. Diese wurden in der klinischen Studie besonders monitoriert. Zudem waren spezifische Richtlinien für den Umgang mit auftretenden irTAUE/ irTASUE Bestandteil des Studienprotokolls.

Ein **unerwünschtes Ereignis (UE, treatment-emergent adverse event)** ist dabei jedes bei einer Versuchsperson auftretende unerwünschte medizinische Ereignis, wenn das UE zum oder nach dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation oder innerhalb von 70 Tagen nach Ende der Behandlung begann oder mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stand. Ein Ereignis wurde ebenfalls als UE gezählt, wenn ein vor Behandlung mit der Studienmedikation existierendes UE sich zum oder nach dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation oder innerhalb von 70 Tagen nach Ende der Behandlung verschlechterte

oder die Verschlechterung mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stand. Dabei muss das unerwünschte Ereignis keinen kausalen Zusammenhang zur Studiendurchführung haben.

Ein **schwerwiegendes UE** (SUE, treatment-emergent serious adverse event) ist ein unerwünschtes Ereignis

- a) mit Todesfolge,
- b) das lebensbedrohlich ist (d.h. ein Ereignis, bei welchem das Leben des Studienteilnehmers bedroht war zur Zeit des Ereignisses; es referenziert nicht zu einem Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre),
- c) das eine Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte,
- d) das eine dauernde oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge hatte,
- e) das zu einer kongenitalen Fehlbildung oder einem Geburtsschaden führte.

Ein UE wurde als **therapieassoziiert** (*drug-related*) und damit als **therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (TAUE)** eingestuft, wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem unerwünschten Ereignis als möglich angesehen wurde, also ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden konnte. Ein **therapieassoziiertes SUE** wird als **schwerwiegendes therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (TASUE)** definiert.

Alle UE wurden bezüglich des Schweregrads entweder eingestuft in „leicht“, „moderat“ oder „schwer“ oder nach CTCAE Kriterien kategorisiert (Grad 1 = leicht, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohend oder zu einer Behinderung führend, Grad 5 = Tod).

Ein **immunvermitteltes, therapieassoziiertes UE (irTAUE)** wurde definiert als ein UE unbekannter Ätiologie, das von den Untersuchern als „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „eindeutig“ mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehend berichtet wurde oder unbekannter Ursache war. Die Klassifizierung als immunvermittelt wurde über ein Programm nach einer vordefinierten Liste der Gruppenbezeichnungen festgelegt. Ein entsprechendes SUE wurde als **immunvermitteltes, therapieassoziiertes SUE (irTASUE)** definiert.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
CSR MDX010-20	UE	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE* innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
	SUE	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE* innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend** (serious) eingestuft wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
	UE, die zum Studienabbruch geführt haben	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE* innerhalb des Beobachtungszeitraum, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert und als Grund für den Abbruch der Studie berichtet wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
	TAUE	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines TAUE [#] innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
	TASUE	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines TASUE [#] innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend** (serious) eingestuft wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
	irTAUE	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines immunvermittelten TAUE [#] innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Klassifizierung als immunvermittelt wurde über ein Programm nach einer vordefinierten Liste der Gruppenbezeichnungen festgelegt. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
	irTASUE	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines TASUE [#] innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend** (serious) eingestuft wurde. Die Klassifizierung als immunvermittelt wurde über ein Programm nach einer vordefinierten Liste der Gruppenbezeichnungen festgelegt. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
* Definition von UE s.o. ** Definition von „schwerwiegend“ s.o. # Definition von TAUE und TASUE s.o.		

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung/Endpunkt erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CSR							
MDX010-20	UE ¹	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
	SUE ²	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
	UE, die zum Studienabbruch geführt haben	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
	TAUE ²	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
	TASUE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
	irTAUE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
	irTASUE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
ir: immunvermittelt (immune-related) 1: Definition von UE siehe oben 2: Definition von SUE siehe oben 3: Definition von TAUE und TASUE siehe oben.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit wird als niedrig eingestuft, da die Untersucher und Erheber der Endpunkte verblindet gegenüber der Behandlung der Patienten waren, die Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt wurde und alle Ergebnisse wie im SAP vordefiniert adäquat berichtet wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl der Patienten mit UE, SUE, TAUE, TASUE, irTAUE und irTASUE berichtet, sowie die Anzahl der Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben. Hierbei werden die Arme IPI+Pl+BSC und Pl+gp100+BSC als primäre Analyse vorgestellt, in der die Monotherapie IPI mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC verglichen wird.

Im Folgenden (s. [Tabelle 4-41](#)) wird dann mit dem Vergleich der Arme IPI+gp100+BSC und IPI+Pl+BSC untersucht, welchen Effekt die Behandlung mit gp100 auf das Sicherheitsprofil hat. Daraus lässt sich dann folgern, inwieweit ein negativer Effekt des gp100 auf das Sicherheitsprofil der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC zu erwarten ist.

Tabelle 4-39 Ergebnisse für den Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) – Anzahl der Patienten mit UE zum Vergleich IPI+Pl+BSC vs. Pl+gp100+BSC (MDX010-20, Sicherheitspopulation)

Studie		IPI+Pl+BSC n (%)	Pl+gp100+BSC n (%)	Odds ratio vs. Pl+gp100+BSC [95% KI] [#]	p-Wert [#] H ₀ : R=1
CSR	Patienten mit	N = 131	N = 132		
MDX010-20	UE*	127 (96,9%)	128 (97,0%)	0,99 [0,24; 4,05]	0,9913
	CTCAE Grad ≥3	73 (55,7%)	69 (52,3%)	1,15 [0,71; 1,87]	0,5744
	SUE**	56 (42,7%)	52 (39,4%)	1,15 [0,70; 1,88]	0,5805
	UE, die zum Studienabbruch geführt haben	17 (13,0%)	5 (3,8%)	3,79 [1,35; 10,59]	0,0112
	TAUE [#]	106 (80,9%)	104 (78,8%)	1,14 [0,62; 2,09]	0,6672
	CTCAE Grad ≥3	34 (26,0%)	16 (12,1%)	2,54 [1,32; 4,88]	0,0051
	irTAUE	81 (61,8%)	42 (32,1%)	3,47 [2,09; 5,77]	<,0001
	TASUE [#]	24 (18,3%)	5 (3,8%)	5,70 [2,10; 15,44]	0,0006
	irTASUE	18 (13,7%)	1 (0,8%)	20,87 [2,74; 158,76]	0,0033
<i>ir</i> = immunvermittelt (immune-related) [*] Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; [#] Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis des Wald-Tests (Software: SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA); [*] Definition von UE siehe oben, ^{**} Definition von SUE siehe oben [#] Definition von TAUE und TASUE siehe oben Quelle:: CSR MDX010-20 Tabellen 7.1.1 und 7.2.1.1.1 (1), Odds Ratios: (46)					

Im IPI+Pl+BSC-Arm wurden mehr Patienten mit TASUE, UE, die zum Studienabbruch geführt haben, sowie irTAUE und irTASUE berichtet als für die Kontrollgruppe. Der Anteil Patienten mit TAUE lag in beiden Gruppen bei etwa 80 %. Der Anteil der Patienten mit TAUE mit CTCAE Grad

≥3 lag wegen der irTAUE in der IPI+PI+BSC Gruppe höher als im PI+gp100+BSC-Arm. Daher werden in der folgenden Tabelle die irTAUE detailliert beschrieben, um darzustellen, in welchen Typen von irTAUE sich die Studienarme unterscheiden.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) – Anzahl der Patienten mit immunvermittelten TAUE zum Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC (MDX010-20, Sicherheitspopulation)

	IPI+PI+BSC n (%)	PI+gp100+BSC n (%)	Odds ratio vs. PI+gp100+BSC [95% KI] [#]	p-Wert [#] H0: OR=1
CSR MDX010-20				
Patienten mit jeder Art von TAUE [#]	106 (80,9%)	104 (78,8%)	1,14 [0,62; 2,09]	0,6672
Immunvermittelte TAUE (irTAUE)				
Patienten mit irTAUE	81 (61,8%)	42 (32,1%)	3,47 [2,09; 5,77]	<,0001
Schwere (≥ Grad 3)	21 (16,0%)	4 (3,0%)	6,11 [2,04; 18,34]	0,0013
Schwerwiegende irTAUE	18 (13,7%)	1 (0,8%)	20,87 [2,74; 158,76]	0,0033
irTAUE die zum Studienabbruch führten	11 (8,4%)	1 (0,8%)	12,01 [1,53; 94,41]	0,0181
Letale irTAUE	2 (1,5%)	0	-	-
Gastrointestinale irTAUE	39 (29,8%)	19 (14,4%)	2,52 [1,37; 4,66]	0,0031
Schwere (≥ Grad 3)	11 (8,4%)	1 (0,8%)	12,01 [1,53; 94,41]	0,0181
Hepatische irTAUE	5 (3,8%)	6 (4,5%)	0,83 [0,25; 2,80]	0,7682
Schwere (≥ Grad 3)	1 (0,8%)	3 (2,3%)	0,33 [0,03; 3,22]	0,3408
Endokrine irTAUE	10 (7,6%)	2 (1,5%)	5,37 [1,5; 25,01]	0,0322
Schwere (≥ Grad 3)	5 (3,8%)	0	-	-
irTAUE der Haut	56 (42,7%)	25 (18,9%)	3,20 [1,83; 5,57]	<,0001
Schwere (≥ Grad 3)	2 (1,5%)	0	-	-
Andere irTAUE	6 (4,6%)	3 (2,3%)	2,06 [0,51; 8,43]	0,3130
Schwere (≥ Grad 3)	3 (2,3%)	1 (0,8%)	3,07 [0,32; 29,90]	0,3341
* Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten;				
# Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis des Wald-Tests (Software: SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA))				
ir: immunvermittelt (<i>immune-related</i>), Definition von TAUE siehe oben				
Quelle: Tabellen 7.1.1 und 7.2.1.1.1, (1), Odds Ratios: (46).				

In der detaillierten Analyse der immunvermittelten Ereignisse, die auf den Wirkmechanismus zurückgeführt werden können, zeigt sich in allen Kategorien außer für hepatische und „andere“ irTAUE ein signifikanter Vorteil für den PI+gp100+BSC-Studienarm. Die meisten irTAUE treten auf im Bereich gastrointestinale irTAUE sowie irTAUE der Haut, hier nicht dargestellt sind die Analysen für die Zeitpunkte und Dauer des Auftretens (s. Kapitel 8.5.1.9 des CSR (1)).

Analysen zum Sicherheitsprofil von gp100

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Studienarme IPI+PI+BSC und IPI+gp100+BSC aufgeführt, die als Sensitivitätsanalyse verwendet werden, um zu untersuchen, ob die zusätzliche Gabe des gp100 zu einem veränderten Sicherheitsprofil führt. Mithilfe dieser Analyse wird abgeschätzt, ob die zusätzliche Behandlung der Patienten mit gp100 einen negativen Effekt auf das Sicherheitsprofil der Patienten im Kombinationsarm hat. Daraus sollen Hinweise abgeleitet werden, ob gp100 einen negativen Einfluss auf das Sicherheitsprofil der behandelten Patienten zeigt und damit, kann kein Hinweis abgeleitet werden, das Sicherheitsprofil des gp100-Arms eine geeignete Abschätzung des Sicherheitsprofils der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt.

Tabelle 4-41: Anzahl der Patienten mit UE zum Vergleich IPI+PI+BSC vs. IPI+gp100+BSC (MDX010-20, Sicherheitspopulation)

Studie		IPI+PI+BSC n (%)	IPI+gp100+BSC n (%)	Odds ratio vs. PI+gp100+BSC [95% KI] [#]	p-Wert [#] H ₀ : OR=1
CSR MDX010-20	Patienten mit UE*	N = 131 127 (96,9%)	N = 380 374 (98,4%)	0,51 [0,14; 1,83]	0,3020
	CTCAE Grad ≥3	73 (55,7%)	194 (51,1%)	1,21 [0,81; 1,80]	0,3562
	SUE**	56 (42,7%)	156 (41,1%)	1,07 [0,72; 1,60]	0,7335
	UE, die zum Studienabbruch geführt haben	17 (13,0%)	35 (9,2%)	1,47 [0,79; 2,72]	0,2210
	TAUE [#]	106 (80,9%)	339 (89,2%)	0,51 [0,30; 0,88]	0,0159
	CTCAE Grad ≥3	34 (26,0%)	74 (19,5%)	1,45 [0,91; 2,31]	0,1183
	irTAUE	81 (61,8%)	220 (57,7%)	1,18 [0,78; 1,77]	0,4298
	TASUE [#]	24 (18,3%)	54 (14,2%)	1,35 [0,80; 2,30]	0,2604
	irTASUE	18 (13,7%)	41 (10,8%)	1,32 [0,73; 2,39]	0,3630
[*] Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; [#] Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis des Wald-Tests (Software: SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)); * Definition von UE siehe oben, ** Definition von SUE siehe oben, [#] Definition von TAUE und TASUE siehe oben, ir = immunvermittelt (<i>immune-related</i>) Quellen: MDX010-20 Tabellen 7.1.1 und 7.21.1.1 (1), Odds Ratios: (46)					

Der Anteil Patienten mit TAUE lag in der IPI+PI+BSC Gruppe signifikant unter dem für IPI+gp100+BSC. In allen anderen Sicherheitsendpunkten unterschieden sich die Raten der beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Für die IPI+gp100+BSC Gruppe zeigte sich eine erhöhte Rate an Patienten, für die mindestens ein Ereignis an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Erythem und Verhärtung, alle Schweregrade) dokumentiert wurde im Vergleich zur IPI+PI+BSC Gruppe (28,9 % vs. 1,5 %, s. CSR MDX010-20, Tabelle 8.6.1B (1)). Dieses Muster findet sich auch im Vergleich IPI+PI+BSC zu PI+gp100+BSC (1,5 % vs. 19,7 %), es wurde daher die Sensitivitätsanalyse 5 durchgeführt (s. Tabelle 4-43).

Sensitivitätsanalyse 4: Sicherheitsprofil gp100 bezüglich irTAUE/irTASUE

Zur Analyse des Effekts der zusätzlichen Behandlung mit gp100 auf das Sicherheitsprofil wurde angenommen, dass sämtliche UE im Pl+gp100+BSC-Arm, die auf eine Immunantwort zurückgeführt werden, mit der gp100-Behandlung zusammenhängen. In der Analyse der Verträglichkeit wurden also diese Ereignisse (irTAUE/ irTASUE) bei Patienten im Pl+gp100+BSC-Arm nicht gezählt und damit das Sicherheitsprofil des Pl+gp100+BSC-Arms um die Ereignisse bereinigt, die (weil immunvermittelt) mit dem Tumorstoff gp100 in Zusammenhang stehen könnten. Dadurch ergibt sich ein Sicherheitsprofil für diesen Studienarm, das deutlich näher am Sicherheitsprofil für BSC liegt.

Die Analyse wurde wie die Hauptanalyse zur Verträglichkeit durchgeführt, indem die Inzidenzen für die oben genannten Kategorien an UE bestimmt wurden und dann Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen und zugehörigen p-Werten berechnet wurden. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 4 aufgeführt.

Tabelle 4-42: Sensitivitätsanalyse 4 zum Sicherheitsprofil von gp100: irTAUE und irTASUE (MDX010-20, Sicherheitspopulation)

Studie	IPI+Pl+BSC n (%)	Pl+gp100+BSC n (%)	Odds ratio vs. Pl+gp100+BSC [95% KI] [#]	p-Wert [#] H ₀ : OR=1
CSR MDX010-20	N = 131	N = 132		
Patienten mit UE*	127 (96,9%)	128 (97,0%)	0,99 [0,24; 4,05]	0,9913
SUE**	56 (42,7%)	52 (39,4%)	1,15 [0,70; 1,88]	0,5805
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	17 (13,0%)	4 (3,0%)	4,77 [1,56; 14,60]	0,0062
TAUE [#]	106 (80,9%)	100 (75,8%)	1,36 [0,75; 2,45]	0,3109
TASUE [#]	24 (18,3%)	4 (3,0%)	7,18 [2,42; 21,33]	0,0004
[*] Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; [#] Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95 % KI und p-Wert berechnet auf Basis des Wald-Tests (Software: SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA); [*] Definition von UE siehe oben, ^{**} Definition von SUE siehe oben, [#] Definition von TAUE und TASUE siehe oben Quelle: Daten entnommen aus ((41); (42)).				

Die Sensitivitätsanalyse bezüglich der irTAUE und irTASUE in der Pl+gp100+BSC Gruppe zeigt sehr konsistente Ergebnisse bezüglich des Sicherheitsprofils der Originalanalyse von Ipilimumab im Vergleich zur Vergleichsgruppe (s. [Tabelle 4-39](#)), da sich die Anzahl der Patienten mit UE und SUE nicht ändern: beinahe alle Patienten berichten neben irTAUE auch andere TAUE. Die Anzahl der Patienten mit TAUE, TASUE sowie UE, die zum Studienabbruch geführt haben, ist marginal kleiner als in der Originalanalyse. Daraus lässt sich folgern, dass die gp100-Behandlung keine negativen Effekte auf die Raten an Patienten mit UE hat.

Sensitivitätsanalyse 5: Sicherheitsprofil gp100 bezüglich unerwünschter Ereignisse an der Injektionsstelle

Für eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde konservativ angenommen, dass sämtliche UE im Pl+gp100+BSC-Arm, die direkt an der Injektionsstelle aufgetreten sind, mit der gp100-Behandlung in Zusammenhang stehen. In der Analyse der Verträglichkeit wurden UE, die an der Injektionsstelle aufgetreten sind, bei Patienten im gp100-Arm nicht gezählt. Auch mit dieser Sensitivitätsanalyse wurde also das Sicherheitsprofil des Pl+gp100+BSC-Arms um die Ereignisse bereinigt, die mit gp100 im Zusammenhang stehen könnten.

Die Analyse wurde ebenfalls wie die Originalanalyse durchgeführt, in dem die Inzidenzen für die oben genannten Kategorien an Ereignissen bestimmt und wiederum Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen und zugehörigen p-Werten berechnet wurden

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 5 zum Sicherheitsprofil von gp100: UE an der Injektionsstelle (MDX010-20, Sicherheitspopulation)

Studie	IPI+Pl+BSC n (%)	Pl+gp100+BSC n (%)	Odds ratio vs. Pl+gp100+BSC [95% KI] [#]	p-Wert [#] H0: OR=1
CSR MDX010-20	N = 131	N = 132		
Patienten mit UE*	127 (96,9%)	127 (96,2%)	1,25 [0,33; 4,76]	0,7437
SUE**	56 (42,7%)	52 (39,4%)	1,15 [0,70; 1,88]	0,5805
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	17 (13,0%)	5 (3,8%)	3,79 [1,35; 10,59]	0,0112
TAUE [#]	106 (80,9%)	92 (69,7%)	1,84 [1,04; 3,27]	0,0363
TASUE [#]	24 (18,3%)	5 (3,8%)	5,70 [2,10; 15,44]	0,0006
[*] Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; [#] Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis des Wald-Tests (Software: SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) * Definition von UE siehe oben, ** Definition von SUE siehe oben, # Definition von TAUE und TASUE siehe oben Quelle: (47)				

Die Sensitivitätsanalyse 5 bezüglich der Reaktionen an der Injektionsstelle in der Pl+gp100+BSC-Gruppe zeigt sehr konsistente Ergebnisse bezüglich des Sicherheitsprofils von Ipilimumab im Vergleich zur Vergleichsgruppe (s. [Tabelle 4-39](#)), da der überwiegende Teil der Patienten neben den Reaktionen an der Injektionsstelle auch andere Ereignisse berichteten und sich damit die Anzahl der Patienten mit SUE, TASUE sowie UEs, die zum Studienabbruch geführt haben, nicht ändern, während die der UE marginal kleiner sind als in der Originalanalyse. In den TAUE findet sich wie erwartet der größte Effekt, so dass sich in diesem sehr konservativen Szenario ein Nachteil für IPI+Pl+BSC ergibt. Allerdings wird hier unterstellt, dass BSC als Vergleichstherapie gar keine Reaktionen an der Injektionsstelle verursacht. Daher und da die Unterschiede zur Originalanalyse gering sind, lässt sich folgern, dass die gp100-Behandlung keine negativen Effekte auf die Raten an Patienten mit UE haben.

Zusammenfassende Diskussion

Der Vergleich der IPI+PI+BSC-Gruppe und der PI+gp100+BSC-Gruppe zeigt eine vergleichbare Häufigkeit an Patienten mit UE (96,9 % vs. 97,0 % der Patienten, $p=0,9913$), SUE (42,7 % vs. 39,4 % der Patienten, $p=0,5805$) und TAUE (80,9 % vs. 78,8 % der Patienten, $p=0,6672$). Der Anteil Patienten mit UE mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 lag unter Therapie mit Ipilimumab signifikant höher (26,0 % versus 12,1 %, $p=0,0051$). Ein Studienabbruch infolge eines UE ist unter der Therapie mit Ipilimumab signifikant häufiger eingetreten (13,0 % versus 3,8 %, $p=0,0112$).

Wegen der dem Wirkmechanismus von Ipilimumab zu Grunde liegenden Stimulation von T-Zellen wurde die Verträglichkeit hinsichtlich des Auftretens irTAUE untersucht. Der Anteil Patienten mit diesen UE lagen unter Ipilimumab signifikant höher (61,8 % vs. 32,1 %, $p<0,0001$), auch in der Ausprägung schwerwiegend (13,7 % vs. 0,8 %, $p=0,0033$). Diese Häufigkeit kann den signifikanten Unterschied im Auftreten von TAUE mit einem Schweregrad ≥ 3 erklären.

In einer Sensitivitätsanalyse (Sensitivitätsanalyse 4) wurde das Verträglichkeitsprofil des PI+gp100+BSC-Arms um die irTAUE bereinigt, deren Auftreten unter BSC ohne gp100 nicht zu erwarten ist. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit der Primäranalyse konsistent, erklärbar durch das häufig zusätzliche Auftreten auch anderer therapieassoziiierter unerwünschter Ereignisse bei den Patienten. Getriggert durch die Sensitivitätsanalyse des Verträglichkeitsprofils des IPI+PI+BSC und des IPI+gp100+BSC-Arms, der auf Injektionsreaktionen bei der Anwendung von gp100 als Verträglichkeitskomponente hinweist, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der UE zu Injektionsreaktionen aus dem Verträglichkeitsprofil des PI+gp100+BSC-Arms herausgerechnet wurden (Sensitivitätsanalyse 5). Die Sensitivitätsanalyse ergibt für die TAUE einen vorher nicht vorhandenen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Ipilimumab. Dabei ist zu berücksichtigen, dass BSC durchaus Therapien umfasst, die Injektionen oder Infusionen erfordern, so dass das Herausrechnen aller Ereignisse am Injektionsort ein sehr konservatives Szenario abbildet. Insgesamt zeigen diese Sensitivitätsanalysen, dass der PI+gp100+BSC-Arm auch unter dem Aspekt der Verträglichkeit als ein BSC-Arm betrachtet werden kann.

Im Vergleich zur nicht anti-neoplastischen BSC weist Ipilimumab erwartungsgemäß wegen der irTAUE in einigen Verträglichkeitsaspekten einen signifikanten Nachteil auf. Gemäß der Leitlinien ((48); (49), auch Modul 3.2.1) wird für Patienten im Anwendungsgebiet – unter Erwägung der Toxizität – die Behandlung mit verschiedenen nicht-zugelassenen bzw. experimentellen Substanzen empfohlen.

Die Patientenpräferenz hinsichtlich der Akzeptanz von teilweise erheblicher Toxizität zugunsten einer möglichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, selbst wenn keine Hinweise auf signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens vorliegen, berichten Kilbridge et al. für Patienten im adjuvanten Stadium maligner Melanome (50): Einbußen in der Lebensqualität durch die Toxizität von Interferon-alfa wurden signifikant geringer bewertet als die Chance einer 4 bzw. 10% -igen Verbesserung des Fünf-Jahresüberlebens. Bei den Befragten handelte es sich um Patienten mit niedrigerem Risiko als im Anwendungsgebiets dieses Dossiers; es

darf davon ausgegangen werden, dass Patienten mit fortschreitender Erkrankung von dieser Analyse eher in Richtung einer höheren Toxizitätstoleranz abweichen.

Hofmann et al. 2011 konnten zudem zeigen, dass eine Therapie ausschließlich mit BSC von den Patienten kaum akzeptiert wird (26) und damit ein Vergleich des Verträglichkeitsprofils von Ipilimumab gegenüber BSC nicht die Versorgungsrealität und Patientenpräferenz widerspiegelt. Vor diesem Hintergrund scheint es gerechtfertigt, die Häufigkeit der charakteristischen UE von nicht im Anwendungsgebiet zugelassenen oder experimentellen Substanzen zu betrachten, die alternativ zu Ipilimumab zum Einsatz kommen könnten. Insbesondere sollen die bei einer Therapie mit Zytostatika hämatologischen UE dargestellt werden, zusammengefasst in [Tabelle 4-43](#):

Für die Polychemotherapie Carboplatin/Paclitaxel in der Second-Line-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wird in einer randomisierten Phase III-Studie das Auftreten UE vom Schweregrad 3/4 berichtet, die bei insgesamt 70 % der Patienten auftraten (51). Für das CVD-Schema sowie für Fotemustin als First-Line-Therapie bei metastasiertem Melanom wird in einer randomisierten Phase III-Studie das Auftreten von hämatologischen UE des Schweregrades 3/4 berichten (52) bzw. (53). Patel et al. (2011) vergleichen in einer randomisierten First-Line-Phase III-Studie Temozolomid mit DTIC bei metastasiertem Melanom und berichten Schweregrad 3/4 UE (54).

Mit einem Anteil von 16 % der Patienten treten die für Ipilimumab charakteristischen irTAUE mit CTCAE Schweregrad drei oder höher somit sogar eher bei weniger Patienten auf als hämatologische Ereignisse gleichen Schweregrades bei Patienten unter einer Therapie mit Substanzen, die alternativ zu Ipilimumab im Indikationsgebiet Anwendung finden.

Tabelle 4-44: Hämatologische UE des Schweregrads III/IV in randomisierten Phase III-Studien in den jeweiligen Studienarmen bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen

Anteil Patienten, in %	Carboplatin/ Paclitaxel, Second-Line (Hausschild 2009, (51))	CVD, First-Line (Bajetta 2006, (52))	Fotemustin, First-Line (Avril 2004, (53))	DTIC, First-Line (Avril 2004, (53))	Temozolomid, First-Line (Patel 2011, (54))	DTIC, First-Line (Patel 2011, (54))
Insgesamt	59 %	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Neutropenie	45 %	12,5 %	51,0 %	5,6 %	10 %	16 %
Thrombozytopenie	12 %	9,7 %	43,0 %	6,3 %	11 %	6 %
Anämie	14 %	4,1 %	3,6 %	4,5 %	3 %	2 %
Leukopenie	20 %	4,1 %	27,5 %	3,6 %	9 %	8 %
Lymphopenie	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	45 %	9 %
k.a.: keine Angabe; CVD: Cisplatin/ Vindesin/ Dacarbazin-Schema, DTIC: Dacarbazin						

Interleukin-2 ist in Deutschland nicht zugelassen, die Erstattung bei metastasierten Melanomen zur systemischen Anwendung wurde mit G-BA-Beschluss vom 19.12.2009 genehmigt, da es keine etablierte Standardtherapie sowie keine Daten zugelassener Substanzen bezüglich eines Überlebensvorteils gäbe ((55), s. auch Modul 2). Hierbei handelt

es sich um eine Empfehlung bei nicht vorbehandelten Patienten (s. auch Modul 2.1.2). Dem Einsatz stehen dabei erhebliche Verträglichkeitsereignisse gegenüber. So berichten Schwarzentruher et al. für die Hochdosis-Therapie mit Interleukin von Nebenwirkungen des Schweregrads 3-4 in einer randomisierten Phase III-Studie bei 80 % der Patienten (11). Ereignisse, die für mehr als 10 % der Patienten berichtet werden, sind hämatologische (35 %), allgemeine (27 %), konstitutionelle (16 %), gastrointestinale (18 %), hepatische (39 %), metabolische (21 %), pulmonale (21 %), renale (15 %) Ereignisse sowie Schmerzen (11 %).

Für das therapeutische Vorgehen beim Auftreten immunbezogener UE sind in der Fachinformation spezifische Richtlinien festgelegt und ergänzende Kommunikationsmaterialien für Arzt und Patient informieren ergänzend (s. auch Modul 3.4). Je nach Schweregrad und Dauer der UE wird das Auslassen der nächsten oder Beenden sämtlicher noch ausstehender Gaben von YERVOY® empfohlen, ebenso wie indizierte Behandlungen, i.d.R. mit oralen oder systemischen Corticosteroiden (32).

Bei Anwendung der spezifischen Richtlinien können die immunbezogenen UE meist beherrscht werden und klingen in Abhängigkeit im Allgemeinen noch während des Induktionsregimes wieder ab ((32); Kapitel 8.5.1.9 des CSR MDX010-20 (1)).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktions-terme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In der MDX010-20 Studie wurden a priori im statistischen Analyseplan definierte Subgruppenanalysen durchgeführt (s. [Tabelle 4-10](#)), um den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf den Behandlungseffekt bezüglich des Wirksamkeitsendpunkts des medianen Gesamtüberleben zu untersuchen.

Biomarker wurden in einer speziellen Biomarkerstudie prospektiv (CA184-004) untersucht (33), es liegen retrospektive Analysen vor (106). Es wurde kein prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit oder Sicherheit von Ipilimumab gefunden, insbesondere HLA Phänotyp A2*201

oder BRAFV600E waren nicht prädiktiv, was sich auch im zugelassenen Anwendungsgebiet widerspiegelt ((33); (15)). In der MDX010-20 wurden prospektiv keine weiteren Untersuchungen auf Biomarker durchgeführt.

In der Studie MDX010-20 ließ Ipilimumab 3 mg/kg mit oder ohne gp100 die ALC während der gesamten Induktionsphase ansteigen, während in der Kontrollgruppe mit Patienten, die nur gp100-Peptid-Vakzine allein erhielten, keine signifikante Veränderung der ALC zu beobachten war (32).

Die Analyse der Patienten mit und ohne systemische Corticosteroidtherapie zeigte keine Unterschiede bezüglich der Entwicklung und Beibehaltung der klinischen Aktivität nach Ipilimumab-Behandlung (15).

Die Subgruppen Alter, Geschlecht, M-Stadium (Vergleich Stadien M0/ M1a/ M1b vs. Stadium M1c), vorangegangene Interleukin-2 Behandlung und Lactatdehydrogenase-Status waren prospektiv im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan geplant. Für die Subgruppen wurden pro Subgruppenlevel entsprechend der prospektiven Planung die primäre Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wiederholt. Dafür wurden die Hazard Ratios mit 95 % Konfidenzintervallen und p-Werten für den Vergleich der Studienarme berechnet. Zudem wurde pro Subgruppe post-hoc gemäß Anforderung in der Verfahrensordnung der Interaktionstest für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenlevel bestimmt, um signifikante Interaktionen zu untersuchen. Dieser wurde im Rahmen des Proportional Hazard Modells berechnet.

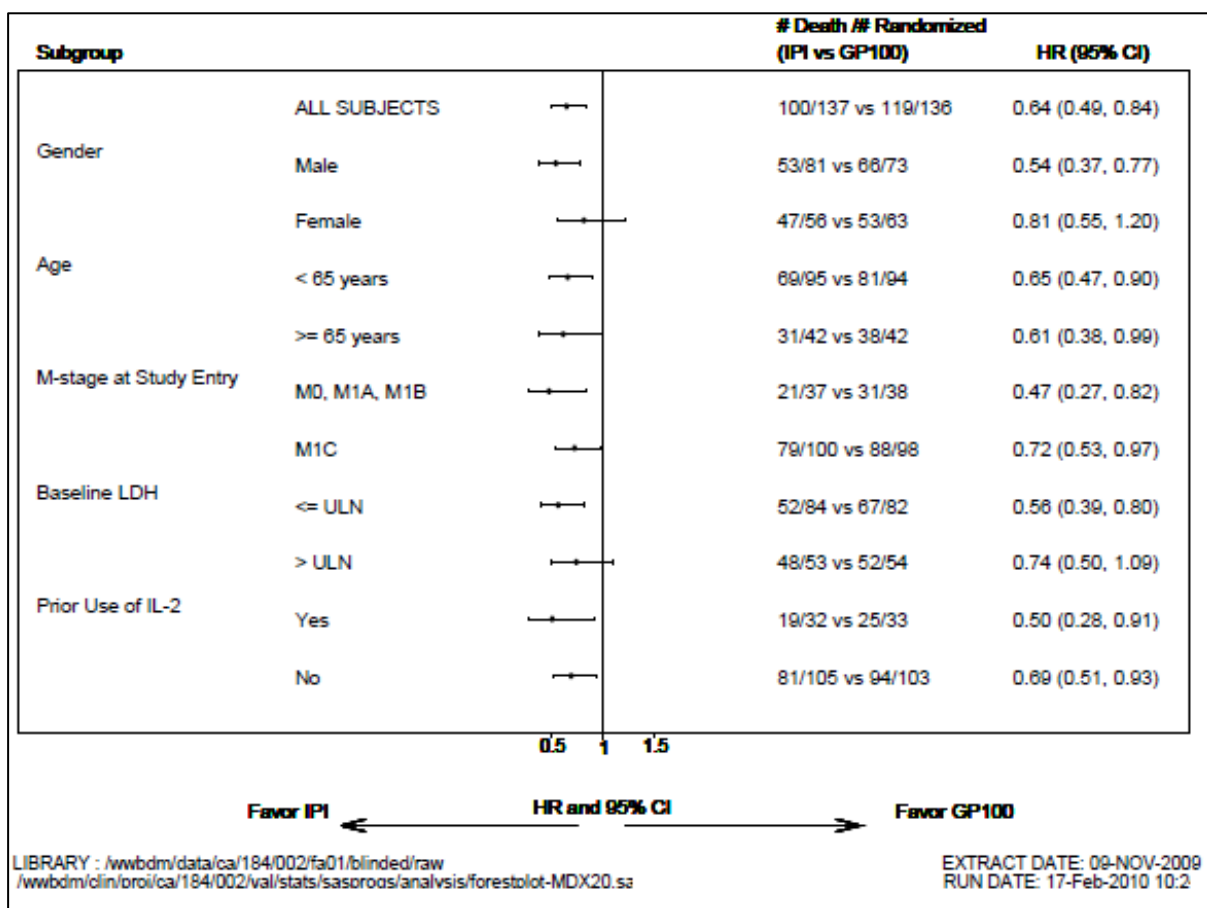
Die Ergebnisse sind in [Tabelle 4-45](#) dargestellt. Sie sollten wegen der zum Teil kleinen Stichprobe mit Vorsicht interpretiert werden, da die Punktschätzer bei sehr kleinen Gruppengrößen stark schwanken können.

Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für das mediane Gesamtüberleben für den Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC (MDX010-20, ITT Population)

Subgruppenergebnisse für das mediane OS für den Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC			
Subgruppe	IPI+PI+BSC	PI+gp100+BSC	Hazard Ratio (95% KI)
	Angaben als Anzahl verstorbener P / Anzahl randomisierter P		
Alle Patienten	100/137	119/136	0,64 (0,49-0,84)
Geschlecht	P _{Interaktion} = 0,0947		
Männer	53/81	66/73	0,54 (0,37-0,77)
Frauen	47/56	53/63	0,81 (0,55-1,20)
Alter	P _{Interaktion} = 0,8282		
<65 Jahre	69/95	81/94	0,65 (0,47-0,90)
≥65 Jahre	31/42	38/42	0,61 (0,38-0,99)
M-Stadium bei Studienbeginn	P _{Interaktion} = 0,2404		
M0, M1a, M1b	21/37	31/38	0,47 (0,27-0,82)
M1c	79/100	88/98	0,72 (0,53-0,97)

Subgruppenergebnisse für das mediane OS für den Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC			
Subgruppe	IPI+PI+BSC	PI+gp100+BSC	Hazard Ratio (95% KI)
Baseline LDH p_{Interaktion} = 0,5302			
≤ULN	52/84	67/82	0,56 (0,39-0,80)
>ULN	48/53	52/54	0,74 (0,50-1,09)
Vorangegangene Behandlung von Interleukin-2 p_{Interaktion} = 0,3122			
Ja	19/32	25/33	0,50 (0,28-0,91)
Nein	81/105	94/103	0,69 (0,51-0,93)
Quelle: Daten entnommen dem CSR MDX010-20 Abbildung 7.2.1B (1), Inzidenzen und Hazard Ratio der Post-hoc Analyse, p-Werte für den Test auf Interaktion von Subgruppe und Behandlungsgruppe (57).			

Abbildung 4-8: Forest-plot der Subgruppenergebnisse für das mediane Gesamtüberleben zum Vergleich IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC (MDX010-20, ITT-Population)

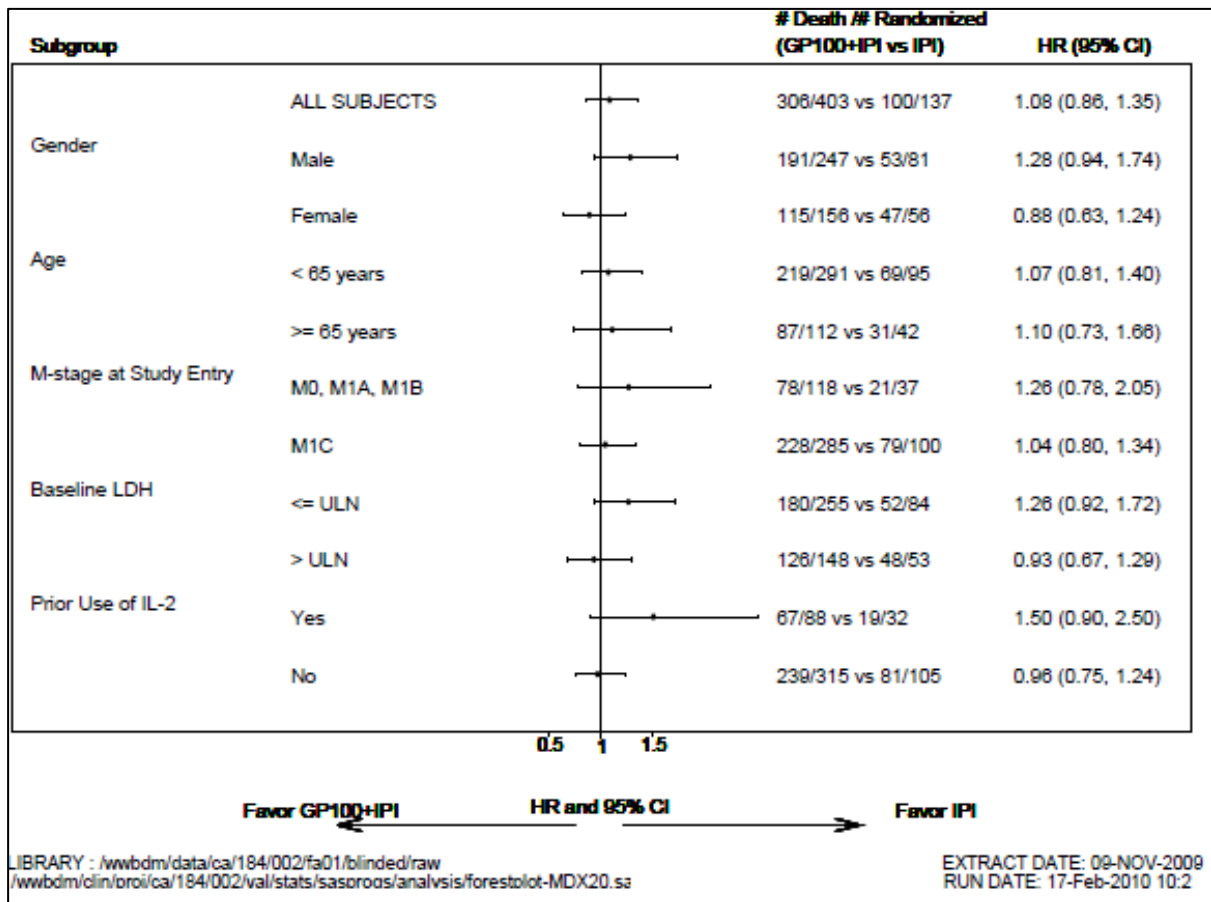


Übersetzung: Subgroup = Subgruppe; Death/randomized = Todesfälle/Randomisierte Patienten; all subjects = alle Patienten; HR (95% CI) = Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall); Gender = Geschlecht; male = männlich; female = weiblich; age = Alter; years = Jahre; M-stage at study entry = M-Stadium zu Studienbeginn; baseline LDH = Baseline Lactatdehydrogenase (LDH); prior use of IL-2 = Vorangegangene Behandlung von Interleukin-2; Favor = Vorteil für
Quelle: Abbildung 7.2.1B des CSR MDX010-20 (1).

Tabelle 4-46: Subgruppenergebnisse für das mediane Gesamtüberleben zum Vergleich IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC (MDX010-20, ITT Population)

Subgruppenergebnisse für das mediane OS für den Vergleich IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC			
Subgruppe	IPI+gp100+BSC	IPI+PI+BSC	Hazard Ratio (95% KI)
	Angaben als Anzahl verstorbener P / Anzahl randomisierter P		
Alle Patienten	306/403	100/137	1,08 (0,86-1,35)
Geschlecht	p _{Interaktion} = 0,1095		
Männer	191/247	53/81	1,28 (0,94-1,74)
Frauen	115/156	47/56	0,88 (0,63-1,24)
Alter	p _{Interaktion} = 0,8462		
<65 Jahre	219/291	69/95	1,07 (0,81-1,40)
≥65 Jahre	87/112	31/42	1,10 (0,73-1,66)
M-Stadium bei Studienbeginn	p _{Interaktion} = 0,4915		
M0, M1a, M1b	78/118	21/37	1,26 (0,78-2,05)
M1c	228/285	79/100	1,04 (0,80-1,34)
Baseline LDH	p _{Interaktion} = 0,1466		
≤ULN	180/255	52/84	1,26 (0,92-1,72)
>ULN	126/148	48/53	0,93 (0,67-1,29)
Vorangegangene Behandlung von Interleukin-2	p _{Interaktion} = 0,1150		
Ja	67/88	19/32	1,50 (0,90-2,50)
Nein	239/315	81/105	0,96 (0,75-1,24)
Quelle: Daten entnommen Abbildung 7.2.1C, Inzidenzen und Hazard Ratio (dem (1)) und der Post-hoc Analyse: p-Werte für den Test auf Interaktion von Subgruppe und Behandlungsgruppe (57).			

Abbildung 4-9: Forest-plot der Subgruppenergebnisse für das mediane Gesamtüberleben zum Vergleich IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC (MDX010-20, ITT Population)



Übersetzung: Subgroup = Subgruppe; Death/randomized = Todesfälle/Randomisierte Patienten; all subjects = alle Patienten; HR (95% CI) = Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall); Gender = Geschlecht; male = männlich; female = weiblich; age = Alter; years = Jahre; M-stage at study entry = M-Stadium zu Studienbeginn; baseline LDH = Baseline Lactatdehydrogenase (LDH); prior use of IL-2 = Vorangegangene Behandlung von Interleukin-2; Favor = Vorteil für.

Quelle: Abbildung 7.2.1C des CSR MDX010-20 (1).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen ein konsistentes Muster bezüglich des Hazard Ratios im Vergleich zur Gesamtanalyse mit Vorteil für IPI+PI+BSC gegenüber PI+gp100+BSC. Die Hazard Ratios liegen in einem Bereich von 0,47 bis 0,81.

Für den Vergleich zwischen IPI+PI+BSC gegenüber IPI+gp100+BSC ergibt sich ebenfalls ein konsistentes Ergebnis zum Gesamtergebnis. Die Hazard Ratios liegen gemäß des Ergebnisses der Primäranalyse um 1 (zwischen 0,88 und 1,50). Wegen der zum Teil kleinen Stichprobenumfänge wird nicht in allen Subgruppen eine statistische Signifikanz erreicht. In keiner Subgruppenanalyse ist die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Subgruppe signifikant.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse können die Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens für die gesamte Studienpopulation bestätigen. Die ermittelten

Interaktionsterme zeigen, dass im Vergleich der Behandlungsgruppen und den Subgruppenmerkmalen keine statistisch signifikanten Unterschiede liegen. Die Interpretation der Ergebnisse zu den Subgruppen sollte unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen erfolgen. Die Punktschätzer können bei sehr kleinen Gruppengrößen stark schwanken.

Metaanalysen

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil nur ein RCT zur Bewertung identifiziert wurde.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus der MDX010-20 zum Nachweis des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber BSC zusammen.

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse		
	IPI+PI+BSC (n=137)	PI+gp100+BSC (n=136)	IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC
Gesamtüberleben	Monate (95 % KI)		Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert
Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)	10,12 (8,02; 13,80)	6,44 (5,49; 8,71)	0,66 (0,51; 0,87) 0,0026
	Überlebensrate (95 % KI)		Risikodifferenz (95 % KI) p
1-Jahresüberleben	0,456 (0,370; 0,541)	0,253 (0,181; 0,329)	0,21 (0,10; 0,32) p=0,0002
2-Jahresüberleben	0,235 (0,160; 0,315)	0,137 (0,080; 0,200)	0,09 (0,00; 0,19) p=0,04
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			

EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn und Woche 12	Die Verschlechterung in den Gesundheitszuständen bewegen sich für alle Gruppen in den Kategorien „kein Unterschied“, „wenig“ bis „moderat“.	Günstigere Einstufung um eine Kategorie (wenig vs. moderat): allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, physischer Funktionalität, Schmerzen; um zwei Kategorien (klinisch bedeutungslos vs. moderat): Obstipation. Ungünstigere Einstufung um 1 Kategorie (klinisch bedeutungslos vs. wenig): sozialer Funktionalität, Diarrhö. Statistisch signifikant nur Obstipation.
---	---	--

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse		
	IPI+PI+BSC (n=137)	PI+gp100+BSC (n=136)	IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC
Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)	Anteil Patienten (%)		Odds ratio [95% KI] p-Wert H ₀ : OR=1
UE CTCAE Grad ≥3	127 (96,9 %) 73 (55,7 %)	128 (97,0 %) 69 (52,3 %)	0,99 [0,24; 4,05] p=0,9913 1,15 [0,71; 1,87] p=0,5744
SUE	56 (42,7 %)	52 (39,4 %)	1,15 [0,70; 1,88] p=0,5805
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	17 (13,0 %)	5 (3,8 %)	3,79 [1,35; 10,59] p=0,0112
TAUE CTCAE Grad ≥3 irTAUE	106 (80,9 %) 34 (26,0 %) 81 (61,8 %)	104 (78,8 %) 16 (12,1 %) 42 (32,1 %)	1,14 [0,62; 2,09] p=0,6672 2,54 [1,32; 4,88] p=0,0051 3,47 [2,09; 5,77] p=<0,0001
TASUE irTASUE	24 (18,3 %) 18 (13,7 %)	5 (3,8 %) 1 (0,8 %)	5,70 [2,10; 15,44] p=0,0006 20,87 [2,74; 158,76] p=0,0033
<i>IPI: Ipilimumab; PI: Placebo; BSC: Best Supportive Care; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoffimpfung); KI: Konfidenzintervall; p: Überschreitungswahrscheinlichkeit; n: Anzahl; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; UE: unerwünschtes Ereignis; CTCAE: geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); irTAUE: immunvermittelte (immune-related) therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse; irTASUE: immunvermittelte (immune-related) schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse</i> Quelle: CSR MDX010-20 (1).			

Patientenrelevanter Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben): Ipilimumab zeigt in der Behandlung von erwachsenen, bereits vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen erheblichen Zusatznutzen.

Das mediane Gesamtüberleben betrug im IPI+PI+BSC-Arm 10,12 Monate (95 % KI: 8,02; 13,80) und im PI+gp100+BSC-Arm 6,44 Monate (95 % KI: 5,49; 8,71). Zwischen dem IPI+PI+BSC-Arm und PI+gp100+BSC-Arm ergibt sich damit ein Unterschied von 3,68 Monaten. Der Vergleich zwischen der IPI+PI+BSC- und der PI+gp100+BSC-Gruppe zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen statistisch signifikanten Vorteil mit einer Hazard Ratio von 0,66 (95 % KI: 0,51; 0,87; p=0,0026) und indiziert damit eine Risiko Reduktion von 34 % für das Gesamtüberleben zugunsten des IPI+PI+BSC-Arms im Vergleich zur PI+gp100+BSC-Gruppe.

Das mediane Gesamtüberleben in den zwei mit Ipilimumab behandelten Studienarmen (IPI+gp100+BSC und IPI+PI+BSC) zeigt keinen signifikanten Unterschied. Es betrug im IPI+gp100+BSC-Arm 9,95 Monate (95 % KI: 8,48; 11,50) und zeigt im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben des IPI+PI+BSC-Arms (medianes Gesamtüberleben von 10,12 Monaten) keinen statistisch signifikanten Unterschied und eine HR nahe 1 (HR: 1,04 (95 % KI: 0,83; 1,30); p=0,7575). Die Analyse für die per-Protokoll-Population ergab konsistente Ergebnisse. Eine Beeinflussung durch gp100 hinsichtlich eines Überlebensvorteils für Ipilimumab ist als unwahrscheinlich zu betrachten (s. auch Sensitivitätsanalyse 3)

Bezüglich des medianen Gesamtüberlebens ergaben Sensitivitätsanalysen konsistente Ergebnisse. Dies betrifft sowohl die Ergebnisse der per-Protokoll Analyse als auch die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse bzgl. der Zensierung während der Untersuchungszeit von Patienten des IPI+PI+BSC-Arms (Sensitivitätsanalyse 1): Zensierung durch Rücknahme des Einverständnisses oder durch andere, nicht näher definierbare Gründe wurde dem Ereignis (Versterben) des jeweiligen Patienten gleichgesetzt. Eine weitere Sensitivitätsanalyse (Sensitivitätsanalyse 2), in der ein Studienabbruch wegen eines TAUE in der IPI+PI+BSC-Gruppe ebenfalls mit dem Ereignis (Versterben) gleichgesetzt wurde, zeigt sich ebenfalls ein konsistentes Ergebnis. In einer dritten Sensitivitätsanalyse wurde ein möglicher negativer Einfluss des gp100 auf das Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe untersucht (Sensitivitätsanalyse 3); erst bei Addition von $\geq 1,5$ Überlebensmonaten pro Patient in der PI+gp100+BSC-Gruppe wäre der Überlebensvorteil für Ipilimumab nicht mehr signifikant (i.S.v. $p \geq 0,05$).

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (s. [Abbildung 4-4](#)) sind für alle drei Gruppen über die ersten vier Monate der Behandlung ähnlich. Danach trennt sich die Kurve der PI+gp100+BSC-Gruppe von den IPI+PI+BSC-Gruppen und bleibt für die Beobachtungsdauer getrennt mit einem Plateau für die Studienarme mit Ipilimumab.

Die im Median gewonnenen zusätzlichen Lebensmonate verdeutlichen mögliche langfristige Effekte von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben nicht so eindeutig wie ein Vergleich der Überlebensraten: Die geschätzten 1- und 2-Jahresüberlebensraten waren in der IPI+PI+BSC Gruppe mit 45,6 % (95% KI: 0,370; 0,541) und 23,5 % (0,160; 0,315) signifikant höher als in der PI+gp100+BSC Gruppe mit 25,3 % (0,181; 0,329) und 13,7 % (0,080; 0,200).

Die Berechnungen der Risikodifferenz zeigen für das 1-Jahresüberleben einen statistisch hoch signifikanten Unterschied (0,21, $p=0,0002$), für das 2-Jahresüberleben einen statistisch signifikanten Unterschied (0,09, $p=0,04$). Diese Ergebnisse werden durch das jeweilige Relative Risiko von 1,84 für das Einjahresüberleben und 1,67 für das Zweijahresüberleben sowie dem zugehörigen 95% KI bestätigt.

Auch das Maß des mittleren Gesamtüberlebens kann als ergänzendes Maß zur Darstellung der Verbesserung der Mortalität herangezogen werden und bestätigt den Vorteil von Ipilimumab für das Gesamtüberleben gegenüber der Kontrollgruppe ([40](#)), wird im vorliegenden Dossier aber nicht für die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Weitere in der MDX010-20 erhobene Wirksamkeitsendpunkte, die das Ansprechen auf Ipilimumab untersuchen und für die vergleichende Auswertung vorliegen, sind „Rate des besten Gesamtansprechens (*Best Overall Response Rate*, BORR)“, „Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR)“ und „Progressionsfreies Überleben (*Progression free survival*, PFS)“. Sie werden nicht in der Zusatznutzenbewertung herangezogen, zeigen aber statistisch signifikant bessere Ergebnisse als die Vergleichstherapie und bestätigen somit die Konsistenz des Vorteils von Ipilimumab für das Gesamtüberleben gegenüber der Kontrollgruppe:

Die BORR für IPI+PI+BSC lag mit 10,9 % (95 % KI: 6,3 %; 17,4 %) signifikant oberhalb der BORR für PI+gp100+BSC mit 1,5% (95 % KI: 0,2; 5,2, $p=0,0012$). Die DCR für IPI+PI+BSC lag mit 28,5 % (95 % KI: 21,1%; 36,8%) signifikant oberhalb der Rate für

Pl+gp100+BSC mit 11,0% (95 % KI: 6,3; 17,5, $p=0,0002$). Auch PFS zeigte trotz eines numerisch vergleichbaren medianen PFS von 2,86 Monaten im IPI+Pl+BSC-Arm vs. 2,76 Monaten im Pl+gp100+BSC-Arm mit einem Hazard Ratio von 0,64 (95% KI: 0,50; 0,83) einen statistisch signifikanten, erheblichen Vorteil für IPI+Pl+BSC, d.h. das Risiko eine Progression zu erleiden, wird statistisch signifikant um 36% reduziert (1).

Zusammenschau der Mortalitäts-Endpunkte (Gesamtüberleben): Gemäß §5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 5. Kap. VerfO-GBA belegt die MDX010-20 für Ipilimumab im höchsten patientenrelevanten Endpunkt Mortalität eine nachhaltige und gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens Gesamtüberleben durch die erhebliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens sowie durch die Verbesserung der 1- und 2-Jahresüberlebensraten. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die das Ansprechen des Tumors auf Ipilimumab untersuchen, bestätigen die Konsistenz für das signifikant verbesserte Gesamtüberleben für Ipilimumab gegenüber BSC.

- Ipilimumab ist die erste zugelassene Therapieoption im Anwendungsgebiet, die eine signifikante erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens und zeigt damit eine nachhaltige und gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens.
- Ein erheblicher Zusatznutzen für Ipilimumab für die Gesamtmortalität ist belegt.

Patientenrelevanter Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nahm in allen Studiengruppen während der Induktionsphase nur geringfügig ab: Für die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität und die erfassten Symptome bewegen sich die Veränderungen im Bereich keine, wenig, moderat; die Kategorie mit der stärksten Ausprägung der Veränderung (viel) war nicht besetzt.

Im Vergleich zum Pl+gp100+BSC-Arm war die Veränderung im IPI+Pl+BSC-Arm in den Dimensionen allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie physische Funktionalität und bei zwei Symptomen (Obstipation und Schmerzen) günstiger, ungünstiger jeweils in einer Dimension der Lebensqualität (sozialer Funktionalität) und bei einem Symptom (Diarrhö). Eine statistisch signifikante, geringere Ausprägung der Veränderung war einzig bei dem Symptom Obstipation zu Gunsten von Ipilimumab gegeben.

Aufgrund der geringen Rücklaufrate (unter 65 %) zum zweiten Erhebungszeitpunkt in Woche zwölf wird das Verzerrungspotenzial hoch eingestuft, sodass folglich nur ein Hinweis auf einen möglichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

- Es wird kein Zusatznutzen von Ipilimumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Patientenrelevanter Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit): Verträglichkeit wurde anhand von allen behandlungsspezifischen unerwünschten Ereignissen (UE, *treatment-emergent adverse events*), behandlungsspezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TAUE, *drug-related adverse events*), schwerwiegenden therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TASUE) sowie UE, die zum Studienabbruch geführt haben, operationalisiert.

Zusätzlich wurden immunvermittelte TAUE (irTAUE) und TASUE (irTAUE) operationalisiert, die auf den Wirkmechanismus von Ipilimumab (T-Zellstimulation durch CTLA-4-Inhibition) zurückzuführen sind (s. auch Modul 2.1.2). Das mögliche Auftreten von irTAUE / irTASUE wurde in der Studie MDX010-20 besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit irTAUE / TASUE waren Bestandteil des Studienprotokolls.

Der Vergleich der IPI+PI+BSC-Gruppe und der PI+gp100+BSC-Gruppe zeigt eine vergleichbare Häufigkeit an Patienten mit UE (96,9 % vs. 97,0 % der Patienten), SUE (42,7 % vs. 39,4 % der Patienten) und TAUE (80,9 % vs. 78,8 % der Patienten). Ein Studienabbruch infolge eines UE ist unter der Therapie mit Ipilimumab signifikant häufiger eingetreten (13,0 % vs. 3,8 %). Der Anteil Patienten mit TAUE mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 sowie TASUE lag unter Therapie mit IPI+PI+BSC signifikant höher (26,0 % vs. 12,1 % bzw. 18,3 % vs. 3,8 %).

Patienten mit irTAUE wurden unter Ipilimumab signifikant häufiger berichtet (61,8 % vs. 32,1 %), auch in der Ausprägung schwerwiegend (13,7 % vs. 0,8 %). Diese Häufigkeit kann den signifikanten Unterschied im Auftreten von Patienten mit TAUE mit einem Schweregrad $\geq$ drei erklären.

Sensitivitätsanalysen bzgl. des Verträglichkeitsprofils von gp100 zeigen (Sensitivitätsanalysen 4 und 5, dass auch hinsichtlich der Verträglichkeit der gp100-Arm als ein BSC-Arm betrachtet werden kann. So wurde in einer Sensitivitätsanalyse das Verträglichkeitsprofil des PI+gp100+BSC-Arms um die irTAUE (Sensitivitätsanalyse 4) bzw. um die UE an der Injektionsstelle (Sensitivitätsanalyse 5) bereinigt, deren Auftreten unter BSC ohne gp100 nicht zu erwarten ist. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind mit der Primäranalyse konsistent.

Ein Vergleich mit BSC weist für Ipilimumab wegen der irTAUE in einigen Verträglichkeitsaspekten erwartungsgemäß einen signifikanten Nachteil auf. Eine Betrachtung von UE der Schweregrade 3-4 von im Anwendungsgebiet nicht-zugelassenen oder experimentellen Substanzen, die in der klinischen Routine alternativ zu Ipilimumab eingesetzt werden könnten, zeigt, dass diese wenigstens bei so vielen Patienten vorkommen wie die irTAUE bei Patienten unter Ipilimumab-Therapie (s. [Tabelle 4-43](#)). Dabei handelt es sich bei Nebenwirkungen alternativer Substanzen (z.B. Zytostatika), basierend auf den unterschiedlichen Wirkmechanismen i.d.R. nicht um irTAUE (sondern um z.B. hämatologische Nebenwirkungen im Falle von Zytostatika).

Untersuchungen zu Patientenpräferenzen (im Rahmen einer Studie mit Interferon-alfa) bei Patienten mit malignen Melanomen deuten zudem darauf hin, dass Patienten im Anwendungsgebiet für die Aussicht eines möglichen Therapieerfolgs ein hohes Risiko in

Kauf nehmen von TAUE/ TASUE betroffenen zu sein, und eine Therapie (im Rahmen einer Studie mit einer Polychemotherapie CVD) mit einer aktiven Substanz gegenüber keiner Therapie bevorzugt wird (s. 4.3.1.3.1.2).

Für das Vorgehen beim Auftreten irTAUE sind in der Fachinformation von YERVOY® spezifische Richtlinien festgelegt, die je nach Schweregrad eine Unterbrechung oder Beendigung der Therapie und/oder eine Therapie mit Corticosteroiden oder Immuntherapeutika empfehlen. Bei Anwendung können die Nebenwirkungen meist effektiv behandelt werden und klingen in Abhängigkeit von der Organlokalisation im Allgemeinen noch während des Induktionsregimes wieder ab (s. 4.3.1.3.1.2).

Zusammengefasst lässt sich daher Folgendes in Bezug auf Verträglichkeit feststellen:

- Es ist kein Zusatznutzen von Ipilimumab für die Verträglichkeit belegt.
- Das Verträglichkeitsprofil zeigt die erwartbaren irTAUE, die auf den Wirkmechanismus (T-Zellaktivierung durch CTLA-4-Inhibition) zurückgehen und gegenüber dem nicht anti-neoplastischen BSC signifikant häufiger sind.
- Signifikante Vorteile von BSC hinsichtlich der therapiebedingten Morbidität (Verträglichkeit) sind zu erwarten, da BSC per definitionem nicht auf den Tumor wirkt und somit keine Nebenwirkungen einer anti-neoplastischen Therapie auftreten. irTAUE können den Nutzen von Ipilimumab aber nicht infrage stellen, da für einen patientenrelevanten und zweckmäßigen Vergleich der Verträglichkeit Substanzen herangezogen werden sollten, die im Anwendungsgebiet das gleiche Therapieziel, nämlich die Verlängerung des Gesamtüberlebens, haben.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der eingeschlossenen, bewerteten Studie Anwendung fand.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung meta-analytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt [4.3.1.1](#) (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt [4.3.1.1](#) zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Nicht zutreffend.

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt [4.3.1.3.2](#).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt [4.3.1.3.2](#).

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte [4.3.2.1](#), [4.3.2.2](#) und [4.3.2.3](#)) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die MDX010-20 erfüllt die Voraussetzungen, Belege des Zusatznutzens mit hoher Aussagekraft abzuleiten. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Beschreibung der Evidenzstufe: Bei der im Dossier bewerteten Studie MDX010-20 handelt es sich um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib i.S.d. §5 Abs. 6 Satz 3 Nr. 2 5. Kap. VerO-GBA ((1); (58)). Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, weil nur ein RCT zur Bewertung identifiziert wurde. Auch indirekte Vergleiche wurden nicht vorgenommen, da die Kontrollgruppe in der Studie MDX010-20 bereits der ZVT entsprach.

Beschreibung der Studienqualität: Die Studiengüte ist nach Bewertung des Designs, der angewandten Methoden, der Stichprobengröße, Auswahl sowie Darstellung der präsentierten Ergebnisse als besonders gut einzustufen.

Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: Mögliche Verzerrungspotenziale auf Studienebene sind als niedrig einzustufen, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden und eine Sicherstellung der verdeckten Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen erfüllt sind.

Darstellung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Ein mögliches endpunktspezifisches Verzerrungspotential wurde für die Studie bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht:

Der Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) als primäres Therapieziel ist ein höchst patientenrelevanter Endpunkt und i. d. R. ein „herausragendes Therapieziel“ (12). Das Gesamtüberleben ist insbesondere bei immuntherapeutisch wirkenden Substanzen wie Ipilimumab als zu untersuchender Endpunkt in Studien empfehlenswert, da eine messbare Tumorantwort im Gegensatz zu zyotoxisch wirkenden Substanzen oft erst mit deutlicher Verzögerung eintritt.

Die statistischen Methoden zur Bewertung des OS wurden entsprechend den Methoden von Überlebenszeitanalysen adäquat auf die ITT Population angewandt und die Ergebnisse dieser Analyse wurden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (Hazard Ratio mit 95 % KI, Kaplan-Meier Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse.

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Alle prospektiv geplanten Subgruppenanalysen wurden gemäß der festgelegten Level ausgewertet und umfassend dargestellt. Da die Interaktionsterme nicht Bestandteil der

Analyseergebnisse waren, wurden post-hoc Analysen durchgeführt. Zusätzliche Subgruppenanalysen, die während des Zulassungsprozesses durchgeführt wurden, wurden der Vollständigkeit halber entsprechend der Berichterstattung im Tag 180-Report der EMA (15) dargestellt.

Die Überprüfung der genannten Kriterien bei den Operationalisierungen, Analysen und der Ergebnisdarstellung des untersuchten patientenrelevanten Endpunkts OS zeigt ein niedriges Verzerrungspotential, das die Aussagekraft der Studie mindert.

Der primäre Endpunkt wurde während der Studie auf Empfehlung der Zulassungsbehörde von BORR zu Gesamtüberleben geändert (s. [Tabelle 4-65](#)). Die Fallzahlplanung zum Endpunkt OS wurde deswegen nicht vor Studienbeginn geplant, jedoch wurde die klinisch erforderliche und zu erwartende Differenz in der erforderlichen Fallzahl (die Fallzahl konnte reduziert werden) und Güte (Power) der Studie berücksichtigt. Ein Verzerrungspotential aus der Änderung des primären Endpunktes und der Fallzahlplanung ist nicht wahrscheinlich, da sich die angepasste Fallzahlplanung auf Daten aus der Literatur stützt.

Das Verzerrungspotential durch die Tatsache, dass für die Zusatznutzenbewertung nicht der als primärer Endpunkt geplante Vergleich zwischen dem IPI+gp100+BSC-Arm und dem Pl+gp100+BSC-Arm herangezogen wurde, sondern der als sekundärer Endpunkt geplante Vergleich zwischen dem IPI+Pl+BSC-Arm und dem Pl+gp100+BSC-Arm, wird ebenfalls als niedrig eingestuft. Wie im Studienbericht dargestellt, haben die beobachteten 219 Ereignisse der 273 mit dem 1:1-Verhältnis randomisierter Patienten für beide Studienarme mindestens eine Power von 80 % mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Damit ist Ergebnissen aus den Vergleichen dieser beiden Gruppen eine hohe Aussagesicherheit zuzuordnen.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Sicherheitspopulation ausgewertet. Ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ergibt sich durch die Tatsache, dass die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12-Wochen Visite unterhalb von 65% war, so dass für viele Patienten Angaben fehlen. Da die Analyse des CSR auf die Daten zu Studienbeginn und Woche 12 beschränkt ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in die eine oder andere Richtung verzerrt sind, da Patienten abhängig von der Lebensqualität oder Progression der Erkrankung dazu neigen könnten, die QoL Fragebögen eher auszufüllen oder eher nicht auszufüllen.

Für den Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) wurden zur Darstellung des Zusatznutzens die Ergebnisse aus der Studienanalyse übernommen und zur Ergänzung post-hoc Analysen zur Bestimmung der Odds Ratios und 95% Konfidenzintervalle durchgeführt. Alle Analysen wurden mittels der Sicherheitspopulation ausgewertet. Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich für die Studiengruppen IPI+Pl und Pl+gp100 jeweils in weniger als 5 % der Patienten von der ITT Population. Insgesamt kann ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit abgeleitet werden.

Beschreibung der internen und externen Validität: Die interne Validität ist, wie in Modul 4 dargestellt, gegeben. Die externe Validität wird gewährleistet durch die Anwendung von BSC in allen Studienarmen. Für die untersuchte Population mit fortgeschrittenem malignem

Melanom gibt es bislang im Anwendungsgebiet keine zugelassene Therapie, für die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt wurde. Dies umfasst auch die Gabe eines experimentellen Wirkstoffes wie gp100 (59). Die externe Validität der Studie wird durch die der Realität entsprechenden breit gefassten Einschlusskriterien für die Studienpopulation verstärkt, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in den klinischen Alltag ermöglicht ((1); (58)). Zudem zeigt der Endpunkt Gesamtüberleben mit einem p-Wert von 0,0026 eine deutlich stärkere statistische Evidenz als $p < 0,05$.

Interne Konsistenz der Ergebnisse: Die interne Konsistenz der Ergebnisse zeigt sich in allen prospektiv geplanten Subgruppenanalysen. Es ist nicht davon auszugehen, dass einige wenige Zentren die Studienergebnisse maßgeblich beeinflussen, da insgesamt 676 Patienten in 125 Studienzentren eingeschlossen wurden, so dass im Mittel nur etwa 5,4 Patienten pro Zentrum (Maximum: 28 Patienten im Verhältnis 3:1:1) eingeschlossen wurden, insbesondere in die beiden Gruppen IPI+PI und PI+gp100 wurden maximal 5 bzw. 6 Patienten in einem Zentrum eingeschlossen ((1), Tabelle 1.4).

Hohe Ergebnissicherheit einer pivotalen Studie: Das Vorliegen nur einer Phase III-Zulassungsstudie schränkt die hohe Ergebnissicherheit nicht ein, da die besonderen Anforderungen, die die EMA und das IQWiG für einen Beleg an die Studie und deren Ergebnisse stellen, erfüllt sind ((4); (60)).

Schlussfolgerung: Damit erfüllt die bewertete pivotale Studie MDX010-20 vom Evidenzgrad Ib die herausragende Qualität hinsichtlich der internen und externen Validität, klinischer Relevanz, statistischer Signifikanz, Datenqualität und interner Konsistenz, die das IQWiG für einen Beleg in der Nutzenbewertung (4) und die EMA für die Vorlage nur einer Studie zur Zulassung fordert (60).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Studie MDX010-20 wurde für die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab Ausmaß herangezogen. Die Studie MDX010-20 ist eine RCT von hoher Evidenz und Ergebnissicherheit, da die methodischen Anforderungen an eine qualitativ gut durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie erfüllt wurden und sich nach Überprüfung keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotential auf Studienebene ergeben. Sie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie zum Beleg eines Zusatznutzens.

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Morbidität (Gesamtüberleben) belegen für die Patienten im Anwendungsgebiet unter Behandlung mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erstmalig einen signifikanten Überlebensvorteil. Die bislang nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens ist gegeben durch die erhebliche, d.h. sogar erstmalig überhaupt signifikante Verlängerung des medianen Überlebens und die signifikante Verbesserung des 1- und 2-Jahresüberlebens gegenüber BSC.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen; unter beiden Interventionen nimmt die gesundheitsbezogene Lebensqualität geringfügig ab. Ein Hinweis für Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann abgeleitet werden.

Die Ergebnisse zu dem patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen vergleichbare Häufigkeit von Patienten mit TAUE, jedoch erwartbare höhere Häufigkeiten von Patienten mit irTAUE/irTASUE, die auf den Wirkmechanismus (T-Zellaktivierung durch die CTLA-4-Inhibition) von Ipilimumab zurückzuführen sind und damit auch signifikant höhere Häufigkeiten von Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten. Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass sich trotz dieses signifikant häufigeren Auftretens die Lebensqualität nicht erheblich änderte (s. Modul [4.3.1.3.1.1](#)). Zweckmäßig und patientenrelevant ist ferner, das Verträglichkeitsprofil von Substanzen zu berücksichtigen, die in der klinischen Routine alternativ zu Ipilimumab eingesetzt werden.

Die folgende Tabelle fasst die Bewertung des Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammen.

Tabelle 4-57: Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber BSC, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit

Patientenrelevanter Endpunkt	Zusammenfassende Bewertung		
	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit	Begründung
Gesamtüberleben			
Medianes Gesamtüberleben	erheblich	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens Gesamtüberleben durch die erhebliche Verlängerung der medianen Überlebensdauer.
Überlebensraten	erheblich	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens Gesamtüberleben durch die erhebliche Verbesserung der 1- und 2-Jahresüberlebensraten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Zusatznutzen	Hinweis	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Hohes Verzerrungspotential, da nur Daten von <65% der Patienten zur 12-Wochen-Visite vorliegen. - Die Verschlechterung in den Gesundheitszuständen bewegen sich für alle Gruppen in den Kategorien „kein Unterschied“, „wenig“ bis „moderat“. - Günstigere Einstufung nach IPI+PI+BSC um eine Kategorie (wenig vs. moderat): allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität, physischer Funktionalität, Schmerzen; um zwei Kategorien (klinisch bedeutungslos vs. moderat): Obstipation (statistisch signifikant). - Ungünstigere Einstufung nach IPI+PI+BSC um eine Kategorie (klinisch bedeutungslos vs. wenig): soziale Funktionalität, Diarrhö.
Therapiebezogene Morbidität (Verträglichkeit)			
UE CTCAE Grad ≥ 3	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Es wurden keine signifikanten Unterschiede zu BSC in den Raten an Patienten mit UE gefunden
SUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential

Patientenrelevanter Endpunkt	Zusammenfassende Bewertung		
	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit	Begründung
			- Es wurden keine signifikanten Unterschiede zu BSC in den Raten an Patienten mit SUE gefunden
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Für IPI wurde eine signifikant höhere Rate an Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben, gefunden
TAUE CTCAE Grad ≥ 3 irTAUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den TAUE gefunden - Für IPI wurden signifikant höhere Raten an Patienten mit TAUE mit CTCAE Grad ≥ 3 sowie in den irTAUE gefunden; irTAUE werden auf den Wirkmechanismus (CTLA-4 Inhibition) von Ipilimumab zurückgeführt
TASUE irTASUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie - Niedriges Verzerrungspotential - Für IPI wurden signifikant höhere Raten an Patienten mit TASUE und irTASUE gefunden; irTASUE werden auf den Wirkmechanismus (CTLA-4 Inhibition) von Ipilimumab zurückgeführt
BSC: Best Supportive Care; IPI: Ipilimumab; Pl: Placebo; UE: behandlungsspezifisches unerwünschtes Ereignis; CTCAE: geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; irTAUE: immunvermittelte (immune-related) unerwünschte Ereignisse; irTASUE: immunvermittelte (immune-related) schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse; CTLA: zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen)			

Zusammenschau: Die Ergebnisse der Bewertung zeigen in der Zusammenschau einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für Erwachsene mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) malignen Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) malignem Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben.	Beleg eines erheblichen Zusatznutzens

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht zutreffend.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Bristol-Myers Squibb. CSR MDX 010 - 20. 2010.
- (2) Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Pharmacol Pharmacother 2010; 1(2):100-107.
- (3) Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol 2010; 63(8):e1-37.
- (4) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 4.0.
www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf [Letzter Zugriff: 16.01.2012]. 23-9-2011.
- (5) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127(12):2893-2917.
- (6) Le TT, Pitman KT. Prognostic factors in melanoma outcome and survival. Facial Plast Surg Clin North Am 2003; 11(1):33-41.

- (7) Brand CU, Ellwanger U, Stroebe W, Meier F, Schlagenhauß B, Rassner G et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer* 1997; 79(12):2345-2353.
- (8) Wu X, Eide M, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 65(5):26-37.
- (9) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36):6199-6206.
- (10) Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17(7):2105-2116.
- (11) Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(22):2119-2127.
- (12) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Letzter Zugriff: 16.01.2012]. 21-11-2011.
- (13) European Medicines Agency - Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Letzter Zugriff: 17.11.2011]. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf. 14-12-2005.
- (14) European Medicines Agency. Assessment Report for Yervoy (Ipilimumab). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf [Letzter Zugriff: 26.01.2012]. 25-07-2011.
- (15) Bristol-Myers Squibb. Rapporteurs' Day 180 Joint Response Assessment Report: Overview. 04-05-2011.
- (16) Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG- E1609 Physician and Patient Education Materials. [Letzter Zugriff: 20.01.2012]. <http://www.ecog.org/general/E1609info.html>.
- (17) Eastern Cooperative Oncology Group. (NCT01274338) Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery. 18-1-2012
- (18) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, JW MD, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2517-2526.

- (19) Bristol-Myers Squibb. (NCT00094653) MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. 29-6-2011.
- (20) Bristol-Myers Squibb. (NCT00094653) ICTRP Search Portal MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Melanoma. 3-6-2010.
- (21) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Inhalt und Vollständigkeit gem. § 10 AM NutzenV Dossier-Nr. 2011-08-01-D-014 Ipilimumab. 19-10-2011.
- (22) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8):711-723.
- (23) Bakker AB, Schreurs MW, Tafazzul G, de Boer AJ, Kawakami Y, Adema GJ et al. Identification of a novel peptide derived from the melanocyte-specific gp100 antigen as the dominant epitope recognized by an HLA-A2.1-restricted anti-melanoma CTL line. *Int J Cancer* 1995; 62(1):97-102.
- (24) Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 1998; 4(3):321-327.
- (25) Smith F, Downey S, Klapper J, Yang J, Sherry R, Royal R et al. Treatment of Metastatic Melanoma Using Interleukin-2 Alone or in Conjunction with Vaccines. *Clinical Cancer Research* 2008; 14(17):5610-5618.
- (26) Hofmann M, Hauschild A, Mohr P, Garbe C, Weichenthal M, Trefzer U et al. Prospective evaluation of supportive care with or without CVD chemotherapy as a second-line treatment in advanced melanoma by patient's choice: a multicentre Dermatologic Cooperative Oncology Group trial. *Melanoma Research* 2011; 21:516-523.
- (27) Eisen T, Trefzer U, Hamilton A, Hersey P, Millward M, Knight R et al. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Lenalidomide in the Treatment of Pretreated Relapsed or Refractory Metastatic Malignant Melanoma. *Cancer* 2010; 116:146-154.
- (28) Crosby T, Fish R, Coles B, Mason M. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma (Review). *Cochrane Library* 2009;(3):1-10.
- (29) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2011-B-006. 16-5-2011
- (30) Krausa P, Brywka M, Savage D, Hui KM, Bunce M, Ngai JLF et al. Genetic polymorphism within HLA-A*02: significant allelic variation revealed in different populations. *Tissue Antigens* 1995; 45:223-231.

- (31) Fernandez-Vina MA, Falco M, Sun Y, Stastny P. DNA Typing for HLA Class 1 Alleles: I: Subsets of HLA-A2 and -A28. Human Immunology 1992; 33:163-173.
- (32) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® (Ipilimumab). 7-2011.
- (33) Bristol-Myers Squibb. CSR CA184-004. 14-10-2008.
- (34) Bristol-Myers Squibb. CSR CA184-007. 27-5-2008.
- (35) Bristol-Myers Squibb. CSR CA184-022. 9-5-2008.
- (36) Bristol-Myers Squibb. CSR CA184-008. 27-5-2008.
- (37) Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Schadendorf D et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. Cancer Immunity 2010; 10:9-15.
- (38) Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol CA184-024. 2-12-2005.
- (39) Bristol-Myers Squibb. Australian Value Dossier - Survival Rates. 11-2011. 38-40.
- (40) Davies A, Briggs A, Schneider J, Levy A, Ebeid O, Wagner S et al. The Ends Justify the Mean: Outcome Measures for Estimating the Value of New Cancer Therapies. Health Outcomes Research in Medicine 2012.
- (41) Bristol-Myers Squibb. Results of OS sensitivity analyses. 2011.
- (42) Bristol-Myers Squibb. SAS programs used in sensitivity analyses. 2010.
- (43) Osoba D, Aaronson NK, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Evaluating Health-Related Quality of Life in Cancer Clinical Trials: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Experience. Quality of Life Research 1997; 6(2):103-108.
- (44) Batty A, Fisher D, Winn B, Wang Q, Tolley K, Rowen D. Estimating quality of life in advanced melanoma; a comparison of Standard Gamble, SF36 mapped, and EORTC QLQC30 mapped utilities. 2011.
- (45) National Institute for Health and Clinical Excellence. Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. [Letzter Zugriff:20.01.2012]
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12092/56692/56692.pdf>. 17-6-2011.
- (46) Bristol-Myers Squibb. Berechnung Odds Ratio. 2-1-2012.
- (47) Bristol-Myers Squibb. Berechnung Adverse Events. 2-1-2012.
- (48) Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann R-D et al. Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. JDDG 2008;(6):9-15.
- (49) Garbe C, Perris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. E 2010; 46:270-283.

- (50) Kilbridge K, Weeks J, Sober A, Haluska F, Slingluff C, Atkins M et al. Patient Preferences for Adjuvant InterferonAlfa-2b Treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(3):812-823.
- (51) Hauschild A, Agarwala S, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P et al. Results of a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Sorafenib in Combination With Carboplatin and Paclitaxel As Second-Line Treatment in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma . *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27:1-8.
- (52) Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, Fusi A, Daponte A, Sertolli MR et al. Multicenter phase III randomized trial ofpolychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-a2b in metastatic melanoma. *Annals of Oncology* 2006; 17:571-577.
- (53) Avril MF, Asamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ et al. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(6):1118-1125.
- (54) Patel PM, Suciu S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *European Journal of Cancer* 2011; 47:1476-1483.
- (55) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use [Letzter Zugriff: 29.12.2011]. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-901/2009-06-18-AMR6-Interleukin_TrG.pdf . 18-6-2009.
- (56) Bristol-Myers Squibb. Module 1.8.2 Risk-Management System 5.0. 2010.
- (57) Bristol-Myers Squibb. OS phreg interaction p-value summary for all subsets including SAS program. 2011.
- (58) Gemeinsamer Bundesausschuss. 5.Kapitel der Verfahrensordnung Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V. 20-1-2011.
- (59) Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U et al. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. 2005.
- (60) European Medicines Agency - Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on application with 1. Meta-Analyses; 2. One pivotal study. [Letzter Zugriff: 20.01.2012]. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf. 31-5-2001.
- (61) Bristol-Myers Squibb. (NCT00050102) Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of MetastaticMelanoma. [Letzter Zugriff: 20.1.2012]

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102?term=NCT00050102&rank=1>. 20-1-2011.

- (62) Bristol-Myers Squibb. (NCT00084656) Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. 23-4-2010.
- (63) Bristol-Myers Squibb. (NCT00135408) A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide. 27-2-2010.
- (64) Bristol-Myers Squibb. (NCT00261365) Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010). 27-2-2010.
- (65) Bristol-Myers Squibb. (NCT00289627) A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 23-9-2010.
- (66) Bristol-Myers Squibb. (NCT00289640) Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 27-2-2010.
- (67) Bristol-Myers Squibb. (NCT00324155) Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 31-10-2011.
- (68) Bristol-Myers Squibb. (NCT00495066) Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab. 18-10-2011.
- (69) Bristol-Myers Squibb. (NCT00729950) Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. 23-4-2010.
- (70) Bristol-Myers Squibb. (NCT00920907) Comparison of Ipilimumab Manufactured by Two Different Processes in Patients With Advanced Melanoma. 18-7-2011.
- (71) Bristol-Myers Squibb. (NCT00928031) Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies (MDX010-28). 23-4-2010.
- (72) Bristol-Myers Squibb. (NCT01024231) Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. 31-10-2011.
- (73) National Cancer Institute. (NCT00058279) Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. 6-2-2009.
- (74) M.D.Anderson Cancer Center. (NCT01119508) Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma. 10-11-2011.
- (75) Eastern Cooperative Oncology Group. (NCT01134614) Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. 27-4-2011.

- (76) National Center for Tumor Diseases Heidelberg. (NCT01216696) Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1 (CTLA4 NY-ESO-1). 27-5-2011.
- (77) Universitair Ziekenhuis Brussel. (NCT01302496) Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma (TriMix-Ipi). 23-2-2011.
- (78) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. (NCT01323517) Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity. 24-3-2011.
- (79) University Hospital Essen. (NCT01355120) THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG). 6-9-2011.
- (80) Northern California Melanoma Center. (NCT01363206) Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma (GIPI). 31-5-2011.
- (81) Fred Hutchinson Cancer Research Center. (NCT00871481) Laboratory-Treated T Cells With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. 19-4-2011.
- (82) Dana-Farber Cancer Institute. (NCT00790010) Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. 27-10-2011.
- (83) National Cancer Institute (NCI). (NCT00556881) Ipilimumab in Young Patients With Advanced or Refractory Solid Tumors. 29-9-2011.
- (84) Bristol-Myers Squibb. (NCT01400451) Ph I/II Ipilimumab Vemurafenib Combo. 30-12-2011.
- (85) Vanderbilt-Ingram Cancer Center. (NCT00897312) Effect of Biological Therapy on Biomarkers in Patients With Untreated Hepatitis C, Metastatic Melanoma, or Crohn Disease. 6-4-2011.
- (86) Bristol-Myers Squibb. (NCT00803374) Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma. 31-10-2011.
- (87) Bristol-Myers Squibb. (NCT00796991) DDI - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine. 31-10-2011.
- (88) University of California LA. (NCT00090896) CP-675,206 (CTLA4-Blocking Monoclonal Antibody) Combined With Dendritic Cell Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed With Surgery. 3-6-2010.
- (89) Bristol-Myers Squibb. (NCT01245556) Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma. 31-10-2011.

- (90) M.D.Anderson Cancer Center. (NCT01409174) IPI Biochemotherapy for Chemo-naïve Patients With Metastatic Melanoma. 2-8-2011.
- (91) University of California LA. (NCT00471887) Tivolumab (CP-675,206) in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. 16-6-2011.
- (92) M.D.Anderson Cancer Center. (NCT01409187) IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma. 19-8-2011.
- (93) Nicol A. (ACTRN12611001136998) Combination therapy with chemotherapy and immune therapy for metastatic melanoma. Protocol: GPH 11/14. 17-1-2012.
- (94) M.D.Anderson Cancer Center. (NCT01409174 in ICTRP) IPI Biochemotherapy for Chemo-naïve Patients With Metastatic Melanoma. [Letzter Zugriff: 20-1-2012] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01409174>. 9-1-2012.
- (95) M.D.Anderson Cancer Center, M. (NCT01409187 in ICTRP) IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma. [Letzter Zugriff: 20-1-2012] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01409187>. 1-9-2012.
- (96) Bristol-Myers Squibb. (NCT01400451 in ICTRP) Ph I/II Ipilimumab Vemurafenib Combo. [Letzter Zugriff: 20-1-2012] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01400451> . 1-9-2012.
- (97) Northern California Melanoma Center. (NCT01363206 in ICTRP) Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma GIPI. [Letzter Zugriff: 20-1-2012] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01363206>. 9-1-2012.
- (98) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. (NCT01323517 in ICTRP) Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity. [Letzter Zugriff: 20-1-2012] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01323517>. 9-1-2012.
- (99) Universitair Ziekenhuis Brussel. (NCT01302496 in ICTRP) Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma TriMix-Ipi. [Letzter Zugriff: 20-1-2012] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01302496>. 9-1-2012.
- (100) University Hospital Essen. (NCT01355120 in ICTRP) THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease DeCOG. [Letzter Zugriff: 20-1-2012] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01355120>. 17-11-2011.
- (101) Bristol-Myers Squibb. (NCT01245556 in ICTRP) Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma. [Letzter Zugriff: 20-1-2012] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01245556>. 9-1-2012.

- (102) National Center for Tumor Diseases H. (NCT01216696 in ICTRP) Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1 CTLA4 NY-ESO-1. [Letzter Zugriff: 20-1-2012]
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216696>. 9-1-2012.
- (103) M.D.Anderson Cancer Center. (NCT01119508 in ICTRP) Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma. [Letzter Zugriff: 20.01.2012]
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01119508>. 9-1-2012.
- (104) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5):365-376.
- (105) James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. J Natl Cancer Inst 1999; 91(6):523-528.
- (106) Jackson JR, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chaslow SD, Alaparthi S et al. Assessment of association between BRAF mutation status in melanoma tumors and response to ipilimumab. 2011.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Eine bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt, da eine Zulassung von Ipilimumab weltweit noch nicht länger als zwölf Monate besteht und keine indirekten Vergleiche herangezogen werden.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.11.2011
Suchstrategie	(metastatic OR advanced OR unresectable) AND melanoma AND (Ipilimumab OR MDX-010 OR MDX-101 OR Yervoy)
Treffer	33

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17.11.2011
Suchstrategie	Melanoma AND (Ipilimumab OR MDX-010 OR MDX-101 OR Yervoy)
Treffer	11

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	17.11.2011
Suchstrategie	Melanoma und Ipilimumab in der Suchoberfläche
Treffer	1

Die Suche wurde für den Abschnitt [4.3.1.1.3](#) durchgeführt.

Studien aus der Suche in ClinicalTrials.gov

Die Datenbankabfrage über ClinicalTrials.gov ergab anhand der Suchanfrage 33 Treffer. In [Tabelle 4-60](#) sind die Treffer unter Angabe des Status und des Ausschlussgrundes gemäß [Tabelle 4-1](#) angegeben. Als Studienbezeichnung ist die Identifikationsnummer von ClinicalTrials.gov hinterlegt, sowie die Studienbezeichnung nach CSR, sofern vorliegend. Die Titel entsprechen der Kurzbezeichnung von ClinicalTrials.gov.

Tabelle 4-60 (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden ClinicalTrials.gov-Portal und Grund für den Studienausschluss

	Studien- bezeichnung	Titel	Status	Ausschlussgrund (ja / nein), Grund	URL; Zitat
1	NCT00050102 (MDX010-08)	Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma	Abgeschlossen	ja/ E1: nur max. 48,7 % der Patienten systemsich vorbehandelt E2 3 mg/kg, aber alle 4 Wochen	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00050102; (61)
2	NCT00084656 (MDX010-16)	Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma	Abgeschlossen	ja/ E4: nicht randomisiert	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656; (62)
3	NCT00094653 (MDX010-20)	MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma	Abgeschlossen	nein	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00094653; (19)
4	NCT00135408 (CA184-007)	A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Bude-	Abgeschlossen	ja/ E2: 10mg/kg	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135408; (63)

	Studien- bezeichnung	Titel	Status	Ausschlussgrund (ja / nein), Grund	URL; Zitat
		sonide			
5	NCT00261365 (CA184-004)	Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010)	Abgeschlossen	ja/ E1: im 3mg-Arm nur 65% systemisch vorbehandelt	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00261365 ; (64)
6	NCT00289627 (CA184-008)	A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma	Abgeschlossen	ja/ E4: nicht randomisiert (einarmig)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289627 ; (65)
7	NCT00289640 (CA184-022)	Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma	Abgeschlossen	ja/ E4: nicht kontrolliert	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289640 ; (66)
8	NCT00324155 (CA184-024)	Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma	Laufend (aktiv aber nicht rekrutierend)	ja/ E1: nicht vorbehandelt E2: 10mg/kg	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00324155 ; (67)
9	NCT00495066 (CA184-045)	Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab	Laufend	ja/ E4: nicht randomisiert	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495066 ; (68)
10	NCT00729950 (MDX010-15)	Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma	abgeschlossen	ja/ E4: nicht randomisiert (einarmig)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729950 ; (69)
11	NCT00920907 (CA184-087)	Comparison of Ipilimumab Manufactured by Two Different Processes in Patients With Advanced Melanoma	abgeschlossen (abweichend von Aussage ClinicalTrials)	ja/ E2: 10mg/kg E4: nicht aktiv kontrolliert (Pharmakokinetik- Studie)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920907 ; (70)
12	NCT00928031 (MDX010-28)	Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies (MDX010-28)	Abgeschlossen	ja/ E4: nicht randomisiert (Kohortenstudie)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00928031 ; (71)

	Studien- bezeichnung	Titel	Status	Ausschlussgrund (ja / nein), Grund	URL; Zitat
13	NCT01024231 (CA209-004)	Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma	Laufend (<i>rekrutierend</i>)	ja/ E2: Kombinationstherapie mit MDX1106 E4: nicht kontrolliert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01024231 ; (72)
14	NCT00058279	Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma	Abgeschlossen	ja/ E2: Kombinationstherapie E4: einarmig	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279 ; (73)
15	NCT01119508 (CA184-090)	Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma	Laufend (<i>aber nicht rekrutierend</i>)	ja/ E2: Kombinations- therapie E4: einarmig E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01119508 ; (74)
16	NCT01134614	Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery	Laufend (<i>aber nicht rekrutierend</i>)	ja/ E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01134614 ; (75)
17	NCT01216696	Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1 (CTLA4 NY-ESO-1)	Laufend (<i>rekrutierend</i>)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01216696 ; (76)
18	NCT01302496	Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma (TriMix-Ipi)	Laufend (<i>rekrutierend</i>)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01302496 ; (77)
19	NCT01323517	Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity	Laufend (<i>rekrutierend</i>)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323517 ; (78)

	Studien- bezeichnung	Titel	Status	Ausschlussgrund (ja / nein), Grund	URL; Zitat
20	NCT01355120 (CA184-137)	THE IPI - Trial in Ad- vanced Melanoma: Mela- noma Patients With Ad- vanced Disease (DeCOG)	Laufend (This study has been sus- pended: Trial will be contin- ued only for ocular mela- noma)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120 ; (79)
21	NCT01363206	Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Fac- tor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma (GIPI)	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01363206 ; (80)
22	NCT00871481	Laboratory-Treated T Cells With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00871481 ; (81)
23	NCT00790010	Bevacizumab Plus Ipili- mumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790010 ; (82)
24	NCT00556881	Ipilimumab in Young Patients With Advanced or Refractory Solid Tu- mors	Laufend (rekrutierend)	ja/ E1: nicht vorbehandelt E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00556881 ; (83)
25	NCT01400451	Ph I/II Ipilimumab Vemu- rafenib Combo	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01400451 ; (84)
26	NCT00897312	Effect of Biological Ther- apy on Biomarkers in Patients With Untreated Hepatitis C, Metastatic Melanoma, or Crohn Disease	Abgeschlossen	ja/ E1: Unspezifisch für die Intervention Ipilimumab und die Indikation metastasiertes Melanom	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00897312 ; (85)
27	NCT00803374	Combination of Anti- CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma	Abgebrochen (vor Studienbeginn)	ja/ E4: nicht- randomisiert	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00803374 ; (86)

	Studien- bezeichnung	Titel	Status	Ausschlussgrund (ja / nein), Grund	URL; Zitat
28	NCT00796991 (CA184-078)	DDI - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine	Status unter clinical trials. Gov unbekannt, nach interner Angabe von BMS: laufend	ja/ E2: 10mg/kg E4: Pharmakokinetik	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00796991 ; (87)
29	NCT00090896	CP-675,206 (CTLA4-Blocking Monoclonal Antibody) Combined With Dendritic Cell Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed With Surgery	Abgeschlossen	ja/ E3: Endpunkt größte tolerierbare Dosis, biologische Aktivität	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00090896 ; (88)
30	NCT01245556	Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245556 ; (89)
31	NCT01409174	IPI Biochemotherapy for Chemo-naïve Patients With Metastatic Melanoma	Laufend (not yet recruiting)	ja/ E1: Nichtvorbehandelt E4: nicht-randomisiert	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409174 ; (90)
32	NCT00471887	Ticilimumab (CP-675,206) in Treating Patients With Stage IIIC or Stage IV Melanoma	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00471887 ; (91)
33	NCT01409187	IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma	Laufend (noch nicht rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01409187 ; (92)
E1: Patientenpopulation, E2: Intervention; E3: Endpunkte; E4: Studientyp; E5: Vergleichstherapie; E6: Publikationstyp Quelle: http://clinicaltrials.gov/show/NCT und B-MS-intern					

Studien aus der Suche in ClinicalStudyResult

Die Datenbankabfrage über ClinicalStudyResults ergab anhand der Suchanfrage einen Treffer. In [Tabelle 4-61](#) sind die Treffer unter Angabe des Status und des Ausschlussgrundes gemäß [Tabelle 4-1](#) angegeben; gegenüber der Suche mit der Datenbankabfrage über ClinicalTrials.gov wurde keine weitere Studie identifiziert.

Als Studienbezeichnung ist die Identifikationsnummer von ClinicalTrials.gov hinterlegt sowie die B-MS interne Studienbezeichnung. Die Titel entsprechen der Kurzbezeichnung von ClinicalTrials.gov.

Tabelle 4-61 (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden ClinicalStudyResults-Portal und Grund für den Studienausschluss

	Studienbezeichnung	Titel	Status	Ausschlussgrund (ja/ nein), Grund	URL; Zitat
1	NCT00094653 (MDX010-20)	MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma	Abgeschlossen	nein	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00094653 ; (20)
¹ : Quelle fehlt vorerst, da kein Zugang zum ClinicalStudyResearch-Portal					

Studien aus der Suche in ICTRP

Die Datenbankabfrage über ICTRP ergab anhand der Suchanfrage 11 Treffer. In [Tabelle 4-62](#) sind die Treffer unter Angabe des Status und des Ausschlussgrundes gemäß [Tabelle 4-7](#) angegeben; das Zitat ist, mit Ausnahme von Nr. 1, mit dem Datum der am 09.01.2012 erfolgten Nachrecherche angegeben. Gegenüber der Suche mit der Datenbankabfrage über ClinicalTrials.gov wurde eine weitere Studie identifiziert (Nr. 1).

Als Studienbezeichnung ist für alle Studien, die auch in ClinicalTrials.gov identifiziert wurden, die Identifikationsnummer von ClinicalTrials.gov hinterlegt sowie die Studienbezeichnung nach CSR, sofern vorliegen. Die Titel entsprechen der Kurzbezeichnung von ClinicalTrials.gov. Für die Studie, die nur in ICTRP identifiziert wurde, sind die dort angegebene Identifikation und der dort hinterlegte Titel angegeben.

Tabelle 4-62 (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden ICTRP-Portal und Grund für den Studienausschluss

	Identifikation	Titel	Status	Ausschlussgrund (ja/ nein), Grund	URL; Zitat
1	ACTRN12611001136998	(ANZCTR registration title:) Evaluation of chemotherapy followed by multivalent dendritic cell vaccines and Ipilimumab for Stage IV metastatic melanoma.	Noch nicht rekrutierend	ja/ E1: noch nicht rekrutierend E4: nicht-kontrolliert	Australian New Zealand Clinical Trials Registry: Registrant Home; (93)

	Identifikation	Titel	Status	Ausschluss- grund (ja/ nein), Grund	URL; Zitat
2	NCT01409174	IPI Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma	Laufend (not yet recruiting)	ja/ E1: Nicht-vorbehandelt E4: nicht-randomisiert	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01409174 ; (94)
3	NCT01409187	IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma	Laufend (noch nicht rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01409187 ; (95)
4	NCT01400451	Ph I/II Ipilimumab Vemurafenib Combo	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01400451 ; (96)
5	NCT01363206	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma (GIPI)	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01363206 ; (97)
6	NCT01323517	Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01323517 ; (98)
7	NCT01302496	Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma (TriMix-Ipi)	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01302496 ; (99)
8	NCT01355120 (CA184-137)	THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG)	Laufend (This study has been suspended: Trial will be continued only for ocular melanoma)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01355120 ; (100)

	Identifikation	Titel	Status	Ausschluss- grund (ja/ nein), Grund	URL; Zitat
9	NCT01245556	Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialsID=NCT01245556 ; (101)
10	NCT01216696	Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1 (CTLA4 NY-ESO-1)	Laufend (rekrutierend)	ja/ E4: nicht randomisiert E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialsID=NCT01216696 ; (102)
11	NCT01119508 (CA184-090)	Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma	Laufend (aber nicht rekrutierend)	ja/ E2: Kombinations- therapie E4: einarmig E6: laufend	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialsID=NCT01119508 ; (103)
E1: Patientenpopulation, E2: Intervention; E3: Endpunkte; E4: Studientyp; E5: Vergleichstherapie; E6: Publikationstyp Quelle: http://clinicaltrials.gov/show/NCT und B-MS-intern					

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Es wurde keine bibliographische Recherche durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-63 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Nicht zutreffend, da keine Studie, die in Abschnitt 4.3.1.1 identifiziert wurde, abgebrochen wurde.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Im resultierenden Studienpool (s. Tabelle 4-15) befinden sich keine laufenden Studien.

Tabelle 4-64 gibt daher der Vollständigkeit halber die Studien im Anwendungsgebiet malignes Melanom wieder, die als „laufend“ in den Tabelle 4-11 und Tabelle 4-13 angegeben wurden. Aktiv-kontrollierte und nicht-kontrollierte Studien werden folglich unter *nicht zutreffend* dargestellt, da sich die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC dieses Dossiers auf das Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen, systemisch vorbehandelten Melanoms bezieht.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikatio-n (ja/nein [Zitat])
f. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
CA184-029 (NCT00636168)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00636168	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
CA184-024 (NCT00324155)	ja	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/show/NCT00324155	ja (18)
CA184-042 (NCT00623766)	ja	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00623766	nein
CA184-078 (NCT00796991)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/show/NCT00796991	nein
CA184-116 (NCT01274338)	nein	ja	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/show/NCT01274338	nein
CA209-004 (NCT01024231)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01024231	nein

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt [4.3.1.1.4](#) genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten [Tabelle 4-65 \(Anhang\)](#) inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt [4.3.2.1](#)). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten [Tabelle 4-65 \(Anhang\)](#) inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MDX010-20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich des Gesamtüberlebens von vorbehandelten Patienten mit einem Melanom im nicht resezierbarem Stadium III oder Stadium IV, die entweder mit Ipilimumab in Kombination mit gp100 Peptidvakzin (gp100) behandelt wurden, mit Ipilimumab (IPI) oder mit einer Kombination aus Placebo (PI) und gp100. Nachzuweisen ist, ob ein Vergleich zwischen den Interventionsgruppen IPI+gp100+BSC vs. gp100+PI+BSC bezüglich des Gesamtüberlebens einen Unterschied zugunsten der IPI+gp100+BSC Gruppe zeigt.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III Studie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III doppelt verblindete, 3:1:1 randomisierte, multi-zentrische Studie mit drei parallelen Gruppen (IPI+gp100+BSC, IPI+PI+BSC, PI+gp100+BSC).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerungen¹ Protokolländerung 1: 01. Juli 2004 Änderung des primären Studienziels: objektive Ansprechrates (OR) wird zur besten objektiven Ansprechrates (BORR); das Studiendesign wird geändert in eine einstufige Patientenaufnahme statt einer zweistufigen; Hinzufügen einer anderen Stratifikation für eine Patientenaufnahme auf der Basis des Ausgangsstatus M1 (Unterteilung in M1a, M1b oder M1c); Änderung der Randomisierung vom Verhältnis 4:1:1 zu 3:1:1 bezüglich der Therapiearme Ipilimumab mit gp100, Monotherapie Ipilimumab oder Monotherapie gp100, mit dem Ziel 450:150:150 Patienten je Gruppe einzuschließen; Änderung der Ausschlusskriterien; weitere Angaben zur Reaktion auf irAEs, Verdeutlichung der Abbruchkriterien bei Toxizität; der Abschnitt bezüglich der statistischen Methoden wurde neu geschrieben und die Größe der Stichprobe neu bewertet gemäß dem geänderten Studiendesign Begründung: Die relevanten Änderungen des Studiendesigns und des primären Studienziels durch Medarex sind in den Forderungen der FDA (Änderungen in Ausschlusskriterien, weitere Medikation bei Auftreten von Unerwünschten Ereignissen, Begleitmedikation, Zeitpunkt von Diagnosemaßnahmen) begründet. Protokolländerung 2: 05. August 2005 Modifikation der Bezugs des Vakzin-Placebos: Die 0,9%-ige NaCl sterile Lösung wird zukünftig über eine Apotheke und nicht über Medarex bezogen. Hinzufügen von 2 Serumparametern (Amylase und Lipase) zum klinischen Labortest beim Pre-Study-Visit, Visit 6, und 9 und bei Abklärung von abdominalen Symptomen. Begründung: Aufnahme des Pankreatitis-Aspektes aufgrund einer Forderung der Behörde, die Pankreatitis als mögliches, immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis einstuft.

		Protokolländerung 3: 17. März 2006 Änderungen Einschluss- und Ausschluss-Kriterien: 14 Tage seit Gamma Knife Therapie; Richtwertgrenze für AST weniger stringent beim Einschluss; Ausschlusskriterium Carcinoma in situ Brust, Blase entfällt; Ausschlusskriterium medikamentöse behandelte endokrine Störung entfällt. Hinzufügen einer Maximaldosis für Ipilimumab von 400mg. Änderung von M1-Status auf TMN und Hinzufügen von M0. Spezifikation des QLQ-C30 für das gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Assessment in der Reinduktionsphase. Streichen der ophthalmologischer Untersuchung beim Visit 1). Modifikation des Berichtszeitraums von ernsten Zwischenfällen von 4 Wochen auf 70 Tage nach Studienmedikation. Anhang 4 (Vorgehen bei Auftreten von UEs): Änderung der weiteren Medikamentengabe, bei Auftreten von irAE, des Vorgehens bei hepatischen und endokrinen irAE. Begründung: 14 Tage seit Gamma-Knife Therapie wird von den Experten als ausreichend für eine Erholung betrachtet; die Änderungen bzgl. AST sollen Patienten mit Lebermetastasen und geringen AST-Veränderungen die Studienteilnahme ermöglichen; bei Patienten mit ausreichend behandelten Karzinom in situ der Brust und Blase kann angenommen werden, dass es nicht zur Metastasierung dieser Tumore kommt und dadurch zu einer Erschwerung der Interpretation der Studienergebnisse, sodass die Aufnahme dieser Patienten gerechtfertigt erscheint; bei Patienten mit kontrollierter endokriner Dysfunktion ist nicht anzunehmen, dass Ipilimumab zu einer Verschlechterung führt, sodass diese Patienten aufgenommen werden dürfen. Da die primäre Analyse der QoL-Daten sich auf die Induktionsphase bezieht und nicht auf die Reinduktionsphase, wird in der Reinduktionsphase die Anzahl der Questionnaires von 4 auf 1 reduziert. Die ophthalmologische Untersuchung bei der Basisuntersuchung wird gestrichen, da sie für erst auftretende Uveitiden oder Episcleritiden ohne Belang ist; bei Auftreten von Beschwerden sind die Untersuchungen weiter erforderlich. Änderungen, die im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen stehen, beruhen auf neuen Erkenntnissen zum Sicherheitsprofil von Ipilimumab- Protokolländerung 4: 10. Mai 2006 Korrektur von Unstimmigkeiten bei Formulierungen der Protokolländerung 3. Begründung: Beseitigung von möglichen Unklarheiten Protokolländerung 5: 17. Oktober 2007 Laborergebnisse müssen vor Beginn der Infusion von Studienmedikamenten überprüft werden; wenn die Ergebnisse des Zentrallabors nicht vorliegen, können die Ergebnisse des lokalen Labors genutzt werden. Wenn signifikante Abweichungen von den Normalwerten gesehen werden, muss die Darreichung der Studienmedikamente der Behandlung und möglichen Therapie angepasst werden. Anhang 4: Erneuerung der Untersucherbroschüre um eine aktuelle Version für den Behandlungsalgorithmus bei irAE. Begründung: Anpassung an neue Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil von Ipilimumab
--	--	---

		Protokolländerung 6: 15. Januar 2009 Das primäre Studienziel wird geändert von bester objektiver Ansprechrates (BORR) zu Gesamtüberleben (OS). Begründung: Der primäre Endpunkt wurde aufgrund von Empfehlungen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) von BORR auf das Gesamtüberleben geändert. Die Empfehlung wurde gegeben, da während der Durchführung der Studie offensichtlich wurde, dass durch die durch Ipilimumab erwirkte Tumorantwort, die durch Stimulation des Immunsystems verzögert eintreten kann, das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt den klinischen Nutzen von Ipilimumab genauer wiedergeben kann als konventionelle Endpunkte des Tumorsprechens.
4	Probanden / Patienten	HLA-A*0201-positive Patienten, bei denen ein inoperables Melanom des Stadiums III oder IV diagnostiziert wurde und die nach einer oder mehreren vorangegangenen Behandlungsmethoden einen Rückfall erlitten, oder für die kein Behandlungserfolg nachgewiesen werden konnte, oder für die die Behandlung nicht verträglich war. Zur gleichmäßigen Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis möglicherweise beeinflussen können, wurden die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, auf Basis der Baseline TNM Klassifizierung maligner Tumore (M0, M1a, und M1b vs. M1c) und vorangegangener Interleukin-2 Behandlung stratifiziert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Histologisch gesicherte Diagnose eines malignen Melanoms. 2. Nicht resezierbares Melanom Stadium III oder IV. 3. Mindestalter 18 Jahre. 4. HLA-A2 *0201 positiv. 5. Patient hat eine der folgenden Ereignisse nach mindestens einem Zyklus einer oder mehrerer Therapien mit: Interleukin 2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und/ oder Carboplatin: - o Rückfall nach einer objektivem Ansprechen (PR/ CR) - o Fehlendes objektives Ansprechen (PR/ CR) - o Unverträglichkeit 6. Eine Chemotherapie, Biochemotherapie, Bestrahlung, Immuntherapie oder ein chirurgischer Eingriff liegt mindestens 28, eine radiochirurgische Behandlung mit Gamma Knife bzw. die Erholung einer klinisch signifikanten Behandlungsunverträglichkeit liegt mindesten 14 Tage zurück (die vorige Behandlung muss zum Zeitpunkt der Darreichung der Studienmedikation vollendet sein). 7. Frauen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: - o Postmenopause mindestens seit einem Jahr - o Chirurgische Sterilisation ist durchgeführt worden - o Zuverlässige Kontrazeption - o Gebärfähige Frauen weisen einen negativen Schwangerschaftstest nach mittels Serumspiegel β-humanes Choriongonadotropin (HCG) im Rahmen des Screenings und negatives β-HCG im Urin vor der Darreichung der Studienmedikation 8. Männer, sofern sie zeugungsfähig sind, müssen einer Kontrazeption für den Mann während der Teilnahme an der Studie zustimmen. 9. Lebenserwartung mindestens 4 Monate. 10. Status 0 oder 1 gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

		11. Laborwerte, die bei der initialen Untersuchung erfüllt sein müssen: - o Leukozyten: $\geq 2500/\mu\text{l}$ - o Neutrophile absolut: $\geq 1500/\mu\text{l}$ - o Thrombozyten $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ - o Hämatokrit (HK): $\geq 30\%$ - o Hämoglobin (Hb) $\geq 10\text{g/dl}$ - o Kreatinin: ≤ 2 mal Obergrenze des Normalwerts - o Aspartataminotransferase (ASAT) < 2-mal die Obergrenze des Normalwerts, mit Ausnahme der Patienten mit Lebermetastasen (ASAT < 5- mal die Obergrenze des Normalwerts) - o Bilirubin gesamt < 2-mal die Obergrenze des Normalwerts, mit Ausnahme der Patienten mit einem Gilbert Syndrom (Bilirubin gesamt $< 3,0\text{ mg/dl}$) (vgl. 4a/ 7 hier mit exakt vorgegebenen Richtwerten) 12. Negatives Screening für HIV, Hepatitis B und C; wenn positive Resultate vorliegen, die keine sichere aktive oder chronische Infektion nachweisen, kann der Betroffene für die Studie zugelassen werden nach Diskussion und Zustimmung des Medarex Medical Monitor. Ausschlusskriterien 1. Weiteres Karzinom mit einem krankheitsfreiem Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen kurativ behandeltes Basalzellkarzinom oder squamöses Karzinom der Haut oder oberflächliches Blasenkarzinom; ausgenommen behandeltes Karzinom in situ der Cervix, der Brust oder Blase). 2. Primäres okuläres Melanom. 3. Aktive, unbehandelte Metastasen im Zentralnervensystem (Patienten mit Hirnmetastasen, die beim Screening gefunden wurden, können nach einer angemessenen Behandlung erneut gescreent werden). 4. Vorangegangene Therapie mit Anti-CTLA-4 Antikörpern. 5. Vorangegangene Therapie mit Krebsimpfstoff, eingeschlossen gp100-Peptide. 6. Autoimmunerkrankung aktiv oder in der Vorgeschichte, mit Ausnahme Vitiligo und adäquat kontrollierte endokrine Störungen wie Hypothyroidismus. 7. Schwangerschaft oder Stillzeit. 8. Überempfindlichkeit für inkomplette Freund's Adjuvans (IFA) (Montanide ISA-51) oder andere Bestandteile von Impfstoffen. 9. Zugrundeliegende medizinische Gesundheitszustand, der nach Meinung der Untersucher die Beobachtung der Studienmedikation risikoreich macht und die Interpretation von unerwünschten Nebenwirkungen verschleiert, wie Zustände mit häufigen Durchfällen. 10. Begleitende Therapie mit folgenden Substanzen: Interleukin 2, Interferon oder einem weiteren Immuntherapie-Regime; zytotoxische Chemotherapie; immunsuppressive Substanzen; andere experimentelle Therapien; chronische Behandlung mit Corticosteroiden. 11. Unfähigkeit eine Einverständniserklärung abzugeben.
--	--	--

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: Zentren in folgenden Ländern: USA, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Brasilien, Niederlande, Kanada, Belgien, Südafrika, Schweiz, Argentinien, Chile, Ungarn, Australien, Luxemburg
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe: IPI+gp100+BSC: Ipilimumab (3mg/kg) als 90 minütige intravenöse Infusion in Kombination mit einer gp100-Vakzinierung (subkutane Injektion mit zwei Peptidvakzinen, je 1mg, s.u.) 1x alle drei Wochen für vier Behandlungen plus BSC (bis Woche 12). IPI+PI+BSC: Ipilimumab (3mg/kg) als 90 minütige intravenöse Infusion plus gp100-Placebo als subkutane Injektion (s.u.) 1x alle drei Wochen für vier Behandlungen plus BSC (Gruppe fungiert als Kontrollgruppe für den Vergleich der primären Zielgröße). gp100+PI+BSC: gp100-Vakzinierung (subkutane Injektion mit zwei Peptidvakzinen, je 1mg, s.u.) plus Ipilimumab-Placebo als 90 minütige intravenöse Infusion 1x alle drei Wochen für vier Behandlungen plus BSC (Gruppe fungiert als Kontrollgruppe für den Vergleich der sekundären Zielgröße). Bei Krankheitsprogression konnten Patienten, die die Studienmedikation gut vertrugen, im Falle einer stabiler Erkrankung über ≥ 3 Monate seit Woche 12 oder nach initialem, objektivem Ansprechen (PR oder CR) während des Induktionsregimes eine oder mehrere Re-Induktionstherapie in analoger Intervention erhalten. Das Vakzin erhielten die Patienten als zwei modifizierte HLA- A*0201 beschränkte Peptide, die subkutan als eine Emulsion mit einem Freund Adjuvans (Montanide ISA-51) injiziert wurden 1 mg eines gp100:209-217 (210) Peptids wurde in den rechten vorderen Oberschenkel und 1 mg eines gp100:280-288 (288V) Peptids wurde in den linken vorderen Oberschenkel injiziert. Die Injektionen fanden nach der Infusion des Ipilimumab statt. Eine über die Ausschlusskriterien hinausgehende Einschränkung von zusätzlich angewandten Therapieoptionen i.S.v. BSC lag nicht vor.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten.	Primäre Zielgröße: Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit IPI+gp100+BSC und Patienten, die mit PI+gp100+BSC behandelt wurden Zeitraumen: Ab der Randomisierung bis zum Sterbezeitpunkt. Eine Zensurierung fand zum letzten bekannten Zeitpunkt statt, an dem sicher war, dass der Patient lebt. Sekundäre Zielgrößen: - Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit IPI+gp100+BSC und Patienten, die mit IPI+PI+BSC behandelt wurden; Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit PI+gp100+BSC und Patienten, die mit IPI+PI+BSC behandelt wurden. - Verträglichkeit (UE, SUE, TAUE, TASUE, UE, die zum Studienabbruch geführt haben) - Rate des besten Gesamtansprechens (BORR) - Dauer der dauerhaften Ansprechrates - Dauer des Ansprechens

		f) Progressionsfreies Überleben (PFS) g) Dauer bis zur Progression (TTP) h) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem Fragebogen der „European Organisation for Research and treatment of Cancer“ EORTC QLQ-C30 in Woche 1 (Baseline), 12 und 24 durchgeführt. Außerdem wurden Erhebungen mittels SF-36 Health Survey, FACIT Fatigue Skala, und Symptom Distress Skala (SDS) durchgeführt. Bewertet wurde allerdings nur der EORTC, da er alle Domänen der anderen Fragebögen abdeckt und als valides generisches Erhebungsinstrument zur Bemessung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in onkologischen Studien gilt (2). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem Fragebogen der „European Organisation for Research and treatment of Cancer“ EORTC QLQ-C30 in Woche 1 (Baseline), 12 und 24 durchgeführt. Patienten, die die Studienkriterien erfüllten, erhielten die Studienmedikation 35 Tage nach der HLA Typisierung und innerhalb 28 Tage nach der bildgebenden Diagnose. Es wurden Computertomographien mit Kontrastmittel oder Magnetresonanztomographien am Gehirn, am Brustkorb, vom Abdomen, vom Becken und anderen Regionen je nach klinischer Indikation, durchgeführt. Hautveränderungen wurden fotografiert. Die Beurteilung des Tumors fand zur Baseline-Erhebung statt; alle Patienten, bei denen keine frühere Progression der Erkrankung dokumentiert wurde und die in Woche 12 eine stabile Erkrankung oder einen besseren Status aufwiesen, wurden zu bestätigenden Erhebungen nochmals in Woche 16 und 24 und alle 3 Monate danach untersucht. Das Tumoransprechen wurde von den Untersuchern mittels modifizierter WHO Kriterien zur Beurteilung bidimensionaler Messverfahren von Läsionen erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung des primären Endpunkt (s. Item 3): Der primäre Endpunkt wurde aufgrund von Empfehlungen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) von BORR auf das Gesamtüberleben geändert. Die Empfehlung wurde gegeben, da während der Durchführung der Studie offensichtlich wurde, dass durch die durch Ipilimumab erwirkte Tumorantwort, die durch Stimulation des Immunsystems verzögert eintreten kann, das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt den klinischen Nutzen von Ipilimumab genauer wiedergeben kann als konventionelle Endpunkte des Tumoransprechens.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ursprünglich wurde hinsichtlich der Zielgröße BORR eine Fallzahl von 750 Patienten bestimmt um die Kombinationsintervention von Ipilimumab und gp100 jeweils mit den einzelnen Interventionen (jeweils kombiniert mit Placebo) zu vergleichen. Nach Änderung des primären Zielkriteriums wurde eine neue Fallzahlschätzung durchgeführt zum Vergleich von IPI+ gp100 vs. gp100 +Pl: Auf Basis einer Simulation, die die verblindeten Daten der vorliegenden Studie und Daten aus vorliegender Literatur verwendete, wurden für das Gesamtüberleben für den primären Vergleich IPI+gp100 vs. Pl+gp100 zu den Monaten 8, 12 und 24 Hazard Ratios von 1,000, 0,2017 bzw. 0,6126 angenommen. Auch auf der Simulation beruhend wurden für das mediane Überleben zu den genannten Zeitpunkten und für die Gruppen IPI+gp100 und Pl+gp100 10,8 und 8,6 Monaten angenommen.

		Um einen Unterschied zwischen den zwei Vergleichsgruppen (IPI+gp100 vs. PI+gp100) bezüglich des Gesamtüberlebens auf einem zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05 und unter Verwendung eines log-rank Tests zu entdecken, war eine Anzahl an Ereignissen von 385 und einer Gesamtanzahl von 500 Patienten erforderlich, um eine Aussagesicherheit von 90% zu erreichen, #. Für alle drei Gruppen wurde deshalb eine Fallzahl von 481 benötigt mit der Annahme, dass sich die Ereignisse gemäß dem Randomisierungsverhältnis von 3:1:1 verteilen. Am 25. Juli 2008 wurde das Aufnahmeverfahren der Studie mit insgesamt 676 aufgenommenen Patienten geschlossen. Den Gruppen IPI+PI und PI+gp100 werden zusammen 273 Patienten zugeteilt, die in einem Verhältnis von 1:1 verteilt werden. Für den Vergleich der Gruppen ergibt sich mit einer beobachteten Ereignisanzahl von 219 eine Aussagesicherheit von mindestens 80% mit einem zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Beim Screening erhielten alle Patienten, die die Einschlusskriterien der Studien erfüllten, zu Beginn eine Nummer zugeteilt. Für das Randomisierungsverfahren mit einem geplanten Gruppenstärkeverhältnis von 3:1:1 (IPI+gp100, IPI+PI, gp100+PI) wurde eine stratifizierte Randomisierungsliste unabhängig generiert. Mittels SAS Programm wurde ein zentralisiertes Randomisierungsschemata unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren M-Stadium und vorangegangene Interleukin-2 Behandlung erstellt. Der SAS Code wurde von der Biostatistics group der Medarex, Inc. erstellt und mittels der SAS Prozedur PROC PLAN validiert. Von einer externen statistischen Consulting Firma wurde dieser SAS Code mit unabhängigen Ursprungswerten zur Generierung der Randomisierungsliste angewandt. Die Randomisierungsliste enthält die Blocknummer, das Baseline TNM Status, vorangegangener Behandlung mit Interleukin 2, Patientenummer und Behandlungscode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem bei der Baselineerhebung festgestelltem TNM Status* (M0, M1a oder M1b vs. M1c) und vorangegangener Behandlung mit Interleukin 2 (ja oder nein). Die stratifizierte Randomisierungsliste wurde unabhängig vor Studienbeginn generiert mit einer Blockgröße von 20. *Klassifizierung nach Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors (T), Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Gruppenzugehörigkeit war durch das zentralisierte Randomisierungsverfahren und durch die zentrale Vergabe der Patientennummern über Computer gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Klärung, dass der Patient die Einschlusskriterien der Studie erfüllt, gab der Untersucher die am Patienten erhobenen Kriterien zur Stratifizierung an Mitarbeiter der Medarex Clinical Operation weiter. Diese gaben die spezifischen Stratifizierungs-Informationen und Untersuchungsergebnisse an die Medarex Quality Assurance Group weiter. Die Medarex Quality Assurance Group teilte den Patienten dann einer Behandlungsgruppe zu. Letztere Information zusammen mit der Patientenidentifikationsnummer wurde der Medarex Material Management Group weitergeleitet, die die erforderlichen Medikamente an das Studienzentrum verschickte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Behandlungen wurden mittels unmarkierter Spritzen verabreicht. Alle Patienten, alle Mitarbeiter der Studienzentren, das Medarex Personal, inklusiv aber nicht limitiert auf klinische Geschäftsbereiche, Datenmanagement, Sicherheit, Biostatistik, medizinische Schreiber und dem medizinischen Monitor blieben während der Studiendauer verblindet. Ausnahmen waren: ➔ Mitarbeiter der Qualitätssicherung, die die richtige Behandlung der Patienten nach Zuteilung zu den Gruppen überprüft#. • Das Materialgruppenmanagement von Medarex, Inc. (um den Studienwirkstoff zu verpacken und zu verschicken#). • Mitarbeiter der klinischen Forschung von Medarex, Inc. oder ihre Beauftragten werden nur zur Datenerfassung der Patienten, die sie überwachen, nicht verblindet sein. • Der Apotheker an jedem Studienstandort (um die entsprechende Medikation für jeden Patienten zuzubereiten). • Die Pharmakokinetik-Abteilung von Medarex Inc. (um die Patienten-Stichproben zu analysieren). • Der externe Konzern für die statistische Beratung (um detaillierte Zusammenfassungen an das Datenüberwachungskomitee zu liefern). • Das Datenüberwachungskomitee (um die Patientensicherheit und -wirksamkeit zu überwachen). • Das weltweite Pharmakovigilanz
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von	---

	Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT Population: alle Patienten, die randomisiert den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Safety Population: alle Patienten, die mindestens 1 Infusion oder zumindest Teile der Studienmedikation erhielten. Da ein Patient, der gemäß der Randomisierung der IPI+gp100+BSC-Gruppe zugeteilt wurde mit gp100+PI behandelt wurde, wurde dieser Patient der gp100+PI+BSC-Gruppe zugeordnet. Per-Protokoll Population: alle Patienten, die folgende Kriterien erfüllen: Diagnose eines malignen Melanoms; mindestens eine Tumorerhebung während der Studie; keine relevanten Protokollverletzungen, die vom medizinischen Monitor der Studie festgelegt wurden. Reinduktions Population: alle Patienten, die in der Per-Protokoll Population sind und zusätzlich folgende Kriterien erfüllen: Progression nach entweder einer stabilen Erkrankung ≥ 3 Monaten (ab 12 Wochen) oder eine anfängliche Tumorantwort (CR oder PR) nach der ersten Induktionsmedikation; kein Auftreten eines Grad 3 nicht hautbezogenes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignisses (irAE) (mit Ausnahme einer klinisch symptomatischen Endokrinopathie, die mit angemessener Hormonersatztherapie behandelt wurde) oder kein Auftreten einer Grad 4 Toxizität in einem Organsystem, das mit der Studienmedikation zusammenhängt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die ITT-, Safety- und die Per-Protokoll Population durchgeführt. Gesamtüberleben: Der Vergleich der Gruppenergebnisse von IPI+gp100+BSC und PI+gp100+BSC wurde mittels stratifiziertem log-rank-Test und der Darstellung der Kaplan-Meier Überlebenskurve analysiert. Die Stratifizierungsfaktoren sind Metastasestadium (M0, M1a, und M1b vs. M1c) und vorangegangener Interleukin-2 Behandlungsstatus (ja/nein). Die Hazard Ratio und das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels eines Cox-proportional Hazard Modell stratifiziert nach dem M-Status und der vorangegangenen Interleukin-2 Behandlung berechnet. Für die anderen Gruppenvergleiche wurden selbige Methoden angewandt. Das Gesamtüberleben wurde zusammenfassend mittels Median und dem zweiseitigem 95% Konfidenzintervall unter Verwendung von Bootstrap-Methoden dargestellt. Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Analysen der Differenzen der Ergebnisse aus den Fragebogen-Erhebungen (EORTC QLQ-C30) von Woche 1 (Baseline) zu Woche 12 und 24 wurden mittels deskriptiver Statistik durchgeführt. Die Ergebnisse der Score-Differenzen aus den Fragebogen-Erhebungen von Woche 1 zu Woche 12 wurden mittels Kovarianz-Modell (ANCOVA) mit den Kovarianten M-Stadium (M0, M1a, und M1b vs. M1c), und vorherige Behandlung mit IL-2 (Ja vs. Nein) analysiert. In das Modell wurden Daten aller Interventionsgruppen aufgenommen. Die gemäß Studienbericht zu bestimmenden Vergleiche waren IPI+gp100+BSC vs. PI+gp100+BSC, IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC und IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC. Für das vorliegende Dossier werden nur die relevanten Vergleiche IPI+PI+BSC vs. PI+gp100+BSC und IPI+gp100+BSC vs. IPI+PI+BSC betrachtet.

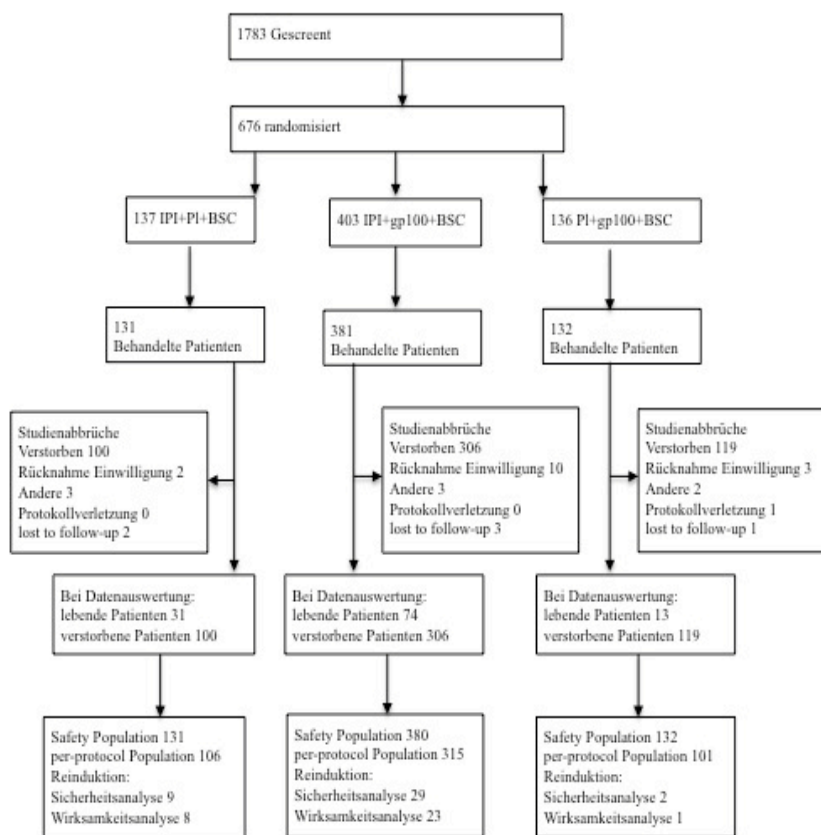
		Fehlende Werte wurden nicht per Imputation berechnet, da die meisten Patienten, die keine Werte für Woche 12 aufwiesen auch keine Follow-up Erhebungen hatten. Für die Differenzen zu Woche 24 wurde kein Kovarianz-Modell verwendet, da von den meisten Patienten keine Daten in Woche 24 erhoben werden konnten. Die Auswertungen für den SF-36 Fragebogen unterblieben, da der EORTC QLQ-C30 wesentliche Fragen des SF-36 abdeckt und auch Erhebungen der FACIT-Fatigue Skala und der Symptom Distress Skala (SDS) abdeckt. Verträglichkeit: Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) werden gemäß Studienbericht deskriptiv erhoben zusammen mit der Information, ob das UE als schwerwiegend und/oder als therapieassoziiert einklassifiziert wurde und ob das UE zum Studienabbruch geführt hat. Zusätzlich wurden immunvermittelte, therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse bewertet und Nebenwirkungen, die durch den Wirkmechanismus (CTLA-4 Inhibition) verursacht sind. Diese wurden besonders monitoriert. Richtlinien für den Umgang mit auftretenden immunvermittelten, therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen waren Bestandteil des Studienberichtes.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Das Gesamtüberleben wurde ebenso für Subgruppen, die durch Informationen aus den zu Beginn der Studie erstellten Dokumentationsbögen definiert wurden, mittels Median und zweiseitigem 95%-Konfidenzintervall unter Verwendung von Bootstrap-Methoden dargestellt. Die Hazard Ratio und das zugehörige 95% Konfidenzintervall der drei Vergleichsgruppen wurden mittels eines unstratifizierten Cox-proportional Hazard Modells mit Behandlung als einzige Kovariate berechnet. Die Subgruppen sind wie folgt definiert: M-Stadium: M0/M1a/M1b, M1c Vorangegangene Interleukin-2 Behandlung: ja, nein Baseline Lactatdehydrogenase (LDH): $\leq$ ULN, $>$ ULN Alter: $<$ 65 Jahre, $\geq$ 65 Jahre Geschlecht: männlich, weiblich
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	IPI+gp100+BSC: Randomisiert: N= 403 (ITT Analyse) Nicht behandelt: N= 23 Behandelt: N= 380 (Safety Analyse) IPI+PI+BSC: Randomisiert: N= 137 (ITT Analyse) Nicht behandelt: N= 6 Behandelt: N= 131 (Safety Analyse)

	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pl+gp100+BSC: Randomisiert: N= 136 (ITT Analyse) Nicht behandelt: N= 4 Behandelt: N= 132 (Safety Analyse)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IPI+gp100+BSC: Verstorben (alle Ursachen): N= 306 (75,9%) Rückzug des Einverständnisses zur Studienteilnahme: N= 10 (2,5%) Andere Gründe: N= 3 (0,7%) Lost to Follow-up: N= 3 (0,7%) Protokollverletzungen: N= 0 UE die zum Studienabbruch führten: N= 35 (9,2%) IPI+Pl+BSC: Verstorben (alle Ursachen): N= 100 (73,0%) Rückzug des Einverständnisses zur Studienteilnahme: N= 2 (1,5%) Andere Gründe: N= 3 (2,2%) Lost to Follow-up: N= 2 (1,5%) Protokollverletzungen: N= 0 UE die zum Studienabbruch führten: N= 17 (13,0%) Pl+gp100+BSC: Verstorben (alle Ursachen): N= 119 (87,5%) Rückzug des Einverständnisses zur Studienteilnahme: N= 3 (2,2%) Andere Gründe: N= 2 (1,5%) Lost to Follow-up: N= 1 (0,7%) Protokollverletzungen: N= 1 (0,7%) UE die zum Studienabbruch führten: N= 5 (3,8%) Die Angaben in Prozent basieren auf allen randomisierten Patienten der Gruppen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patientenaufnahme und Randomisierung vom 27. September 2004 bis einschließlich 24. Juli 2008 Abschluss der Datenerhebung 19. Juni 2009 (Cut-Off Stichtag)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. 1: Medarex: Clinical Study Protocol Amendment 6; Appendix A.1: Protocol and Amendments; S. 4108 – 4140 (1). 2: nach (104). 3: Quelle: (105). N: Anzahl; BSC: <i>Best Supportive Care</i>; Pl: Placebo; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoffwechselimpfung); IPI: Ipilimumab; ITT: <i>Intention to Treat</i>; QLQ: Fragebogen zur Lebensqualität (<i>Quality of Life Questionnaire</i>); UE/AE: Unerwünschtes Ereignis; LDH: Lactatdehydrogenase; CR: Vollremission (<i>complete response</i>); PR: Teilremission (<i>partial response</i>); ULN: obere		

Normgrenze (*Upper Limit of Normal*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression free survival*); TTP: Dauer bis zur Progression (*time to progression*); SDS: Symptom Distress Skala; IL2: Interleukin-2; ir: immunbedingt (*immune related*); HLA: humanes Leukozytenantigen; CHMP: Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medical Products for Human Use*); BORR: Rate des besten Gesamtansprechens (*Best Overall Response Rate*); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TASUE: schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse; TAUE: therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Abbildung 4-10: Flow Chart MDX010-20



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MDX010-20.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR zur Studie MDX010-20, Report Date May 2010 (1)	MDX010-20

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren in dieser doppel-blinden Studie verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte und das Studienpersonal waren in dieser doppel-blinden Studie verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte

erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berichterstattung ist unwahrscheinlich, da alle Analysen entsprechend der prospektiv geplanten Analysen nach Statistischem Analyseplan durchgeführt und im CSR berichtet wurden.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde adäquat und transparent durchgeführt und berichtet. Es fanden sich keine Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____ **Gesamtüberleben** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde gegenüber der Intervention verblindet erhoben. Daraus ergibt sich kein Verzerrpotential.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: _____ **Verträglichkeit** _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Verträglichkeit (UE, SUE, TAUE, TASUE und UE die zum Studienabbruch geführt haben) wurden verblindet erhoben. Die Bewertung, ob ein UE immunvermittelt war, wurde prospektiv definiert und per Computerprogramm verblindet zugeteilt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ist nach internationalen Standards mittels der Sicherheitspopulation ausgewertet worden. Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich für die Studiengruppen IPI+PI+BSC und PI+gp100+BSC jeweils in weniger als 5% der Patienten von der ITT Population.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: _____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde verblindet erhoben. Daraus ergibt sich kein Verzerrpotential.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr

unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☒ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich für die Studiengruppen IPI+PI+BSC und PI+gp100+BSC jeweils in weniger als 5% der Patienten von der ITT Population. Allerdings war die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12-Wochen Visite unterhalb von 65%, so dass viele fehlende Werte vorliegen. So ist der mögliche Einfluss auf die Ergebnisse nicht abschätzbar.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Lebensqualität wird als hoch eingestuft. Die Untersucher und Erheber der Endpunkte waren verblindet gegenüber der Behandlung der Patienten, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich für die Studiengruppen IPI+PI+BSC und PI+gp100+BSC jeweils in weniger als 5% der Patienten von der ITT Population. Allerdings war die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12-Wochen Visite unterhalb von 65%, so dass viele fehlende Werte vorliegen. Da die Analyse des CSR auf die Daten zu Studienbeginn und Woche 12 beschränkt ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in die eine oder andere Richtung verzerrt sind, da Patienten abhängig von der Lebensqualität oder Progression der Erkrankung dazu neigen können, die QoL Fragebögen eher auszufüllen oder eben nicht.
