

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem,
lokal oder entfernt metastasiertem Melanom
(Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-,
Lungen- oder andere viszerale Beteiligung*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 - allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1 Endpunkt - RCT.....	71
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben - RCT.....	72
4.3.1.3.1.2 Dauerhafte Ansprechrate - RCT.....	79
4.3.1.3.1.3 Gesamtansprechrate - RCT.....	83
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM - RCT.....	92
4.3.1.3.1.5 Sicherheit - RCT.....	98

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen - RCT	106
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	130
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	135
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	135
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche	135
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers - Studien für indirekte Vergleiche	135
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche - Studien für indirekte Vergleiche	138
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern - Studien für indirekte Vergleiche.....	141
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool - Studien für indirekte Vergleiche.....	143
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	145
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	145
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	147
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	148
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> - indirekte Vergleiche aus RCT	148
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen - indirekte Vergleiche aus RCT.....	150
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	151
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - nicht randomisierte vergleichende Studien	151
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	151
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	152
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen - nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	153
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen - weitere Untersuchungen.....	155
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	155
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	155
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	155
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	158
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	168
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	169
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	169
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	169
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	169
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	169

4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	171
4.7	Referenzliste.....	171
Anhang 4-A	: Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche.....	176
Anhang 4-B	: Suchstrategien - Suche in Studienregistern	193
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	202
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	204
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT	220
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	237

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für direkte Vergleichsstudien	14
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche - Eigenstudien	15
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche - Fremdstudien	15
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	17
Tabelle 4-5: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für direkte Vergleichsstudien	25
Tabelle 4-6: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche - Eigenstudien	26
Tabelle 4-7: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche - Fremdstudien	27
Tabelle 4-8: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec	34
Tabelle 4-9: Vergleich relevanter Studiencharakteristika der OPTiM-Studie und potenzieller Studien für einen indirekten Vergleich*	49
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-13: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zielpopulation	63
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben	72
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-22: Gesamtüberleben weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet.....	77
Tabelle 4-23: Operationalisierung von dauerhafte Ansprechrate	79
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhafte Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-25: Ergebnisse für dauerhafte Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtansprechrate	84
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-29: Übereinstimmungsmatrix für Gesamtansprechrate - Beurteilung nach Prüfarzt und nach EAC	89
Tabelle 4-30: Gesamtansprechrate weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet.....	90
Tabelle 4-31: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels FACT-BRM	92
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM-Gesamtscore und FACT-BRM TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Sicherheit	98
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-37: Unerwünschte Ereignisse von Schweregrad 3 oder höher bei weiteren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet.....	105
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	107
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt dauerhafte Ansprechrate nach EAC und nach Prüfarzt.....	108
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtansprechrate nach EAC und nach Prüfarzt	108
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Sicherheit	109
Tabelle 4-42: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Gesamtüberleben.....	112
Tabelle 4-43: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt dauerhafte Ansprechrate	115
Tabelle 4-44: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Gesamtansprechrate	122
Tabelle 4-45: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Sicherheit	127

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der Ergebnisse der OPTiM-Studie.....	131
Tabelle 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT für indirekte Vergleiche	137
Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT für indirekte Vergleiche.....	138
Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - Studien für indirekte Vergleiche.....	141
Tabelle 4-50: Studienpool - RCT für indirekte Vergleiche.....	144
Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Interventionen - RCT für indirekte Vergleiche.....	147
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT für indirekte Vergleiche ..	147
Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT für indirekte Vergleiche.....	147
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	148
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	148
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	149
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	149
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	150
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	152
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	152
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien	153
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	154
Tabelle 4-64: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	159
Tabelle 4-65: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12, 24, 36 und 48 Monaten unter Talimogen laherparepvec bzw. GM-CSF Behandlung	160
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	169
Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien	171
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPTiM.....	220
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPTiM	238
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 005/05-E.....	247

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Krankheitsprogression beim malignen Melanom.....	36
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Abbildung 4-3: Design der OPTiM-Studie	66
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	75
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	79
Abbildung 4-6: Post-hoc Auswertung des FACT-BRM in der Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung).....	97
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für indirekte Vergleiche (Eigenstudien)	139
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für indirekte Vergleiche (Fremdstudien)	140
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (Data-Cut-off: 05.09.2014; Analyse drei Jahre nach der Randomisierung eines Patienten).....	161
Abbildung 4-10: Vergleich des Gesamtüberlebens GM-CSF, gp100 und DTIC in den Stadien IIIB bis IVM1a (nach Korn).....	162
Abbildung 4-11: Post-hoc Analyse - maximale Veränderung der Läsionsgröße gegenüber Studienbeginn je Patient unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec - Auswertung der injizierten Läsionen	164
Abbildung 4-12: Post-hoc Analyse - maximale Veränderung der Läsionsgröße gegenüber Studienbeginn je Patient unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec - Auswertung der nicht-injizierten Läsionen	165

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartataminotransferase
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAF+	BRAF-V600-Mutation-positiv
BRAFwt	BRAF-V600-wildtyp
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	vollständiges Ansprechen (complete response)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	data monitoring committee
DRR	dauerhafte Ansprechrate (durable response rate)
EAC	Endpunkt-Bewertungs-Komitee (endpoint assessment committee)
EC	Europäische Kommission (European Commission)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
etc.	et cetera
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EOT	end of treatment
FACT-BRM	Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice

Abkürzung	Bedeutung
ggf.	gegebenenfalls
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
gp100	Glykoprotein-100
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HSV-1	Herpes simplex-Virus Typ 1
ICR	independent central review
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
inkl.	inklusive
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	independent review committee
ITT	intention to treat
IVRS	interactive voice response system
J.	Jahr
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KrCl	Kreatinin-Clearance
LDH	Laktatdehydrogenase
LQ	patientenberichtete Lebensqualität
m ²	Quadratmeter
m	männlich
max.	maximal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
n. b.	nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
OPTiM	Oncovex (GM-CSF) Pivotal Trial in Melanoma
ORR	Gesamtansprechrage (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Progression der Erkrankung (progressive disease)
PDcns	Progression der Erkrankung bezüglich des zentralen Nervensystems (CNS progressive disease)
PDn	nicht klinisch relevantes Progression der Erkrankung (non-clinically relevant disease progression)
PDr	klinisch relevante Progression der Erkrankung (clinically relevant disease progression)
PFU	Plaques-bildende Einheiten (plaque-forming units)
PP	per protocol
PR	partielleres Ansprechen (partial response)
PT	Prothrombinzeit
Pt Est	Punktschätzer (point estimate)
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SAP	statistischer Analyseplan
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalwertes (upper limit of normal range)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

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.

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

Wie sind medizinischer Nutzen und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Talimogen laherparepvec (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zu den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Vergleichstherapien Vemurafenib, Ipilimumab und patientenindividuelle Therapie (*Vergleichstherapien*) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*) zu bewerten?

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec wurde gemäß § 5 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die Zulassungsstudie OPTiM herangezogen, in der Talimogen laherparepvec mit dem Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) verglichen wurde. Die Verwendung von GM-CSF im Kontrollarm folgt einer wissenschaftlichen Rationale und stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz dar (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1).

Die zur Bewertung dargelegten Ergebnisse beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung (Zielpopulation). Diese umfasst Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Datenquellen

Zur Identifizierung von direkten Vergleichsstudien gegen die vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) wurden eine systematische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern durchgeführt. Diese wurden durch eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich unter Verwendung von GM-CSF als Brückenkomparator ergänzt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec im Vergleich zu den vom G-BA benannten ZVT

- Vemurafenib bei nicht vorbehandelten Patienten mit v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (*BRAF*)-V600-mutiertem Tumor,
- Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit *BRAF*-V600-wildtyp Tumor und
- Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie bei vorbehandelten Patienten (patientenindividuelle Therapie)

konnten keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden.

Ferner wurden in der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregistersuche keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) identifiziert, die für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher verwendbar gewesen wären.

Gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der ZVT die pivotale, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie OPTiM herangezogen. Gegenstand der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der intraläsionalen Behandlung mit Talimogen laherparepvec im Vergleich zu subkutan (s.c.) angewendetem GM-CSF bei Patienten mit nicht-resezierbarem Melanom der Stadien IIIB, IIIC und IV. Daher wird im vorliegenden Dossier der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec gegenüber der Vergleichstherapie GM-CSF, unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Therapielinie dargestellt.

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien

Die aus der Studienregistersuche zusammengestellten Feldeinträge sowie die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Datenbanktreffer wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (vgl. Tabelle 4-1, Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von direkter Evidenz

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für direkte Vergleichsstudien

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung
E2	Intervention	Talimogen laherparepvec
E3	Vergleichstherapie	Nicht vorbehandelte Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib • Ipilimumab Vorbearbeitete Patienten: Patientenindividuelle Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab • Vemurafenib • Dabrafenib • Trametinib • Trametinib / Dabrafenib • Cobimetinib / Vemurafenib • Nivolumab • Pembrolizumab
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5
E5	Studientypen	RCT

Einschlusskriterium		Details
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (u. a. narrative Reviews, Notes)
A2	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; u. a.: unter anderem		

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung von indirekter Evidenz

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche - Eigenstudien

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung
E2	Intervention ^a	Talimogen laherparepvec
E3	Vergleichstherapie	GM-CSF
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (u. a. narrative Reviews, Notes)
A2	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
a: Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; u. a.: unter anderem		

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche - Fremdstudien

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung
E2	Intervention ^a	GM-CSF

Einschlusskriterium		Details
E3	Vergleichstherapie	Nicht vorbehandelte Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib • Ipilimumab Vorbehandelte Patienten: Patientenindividuelle Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab • Vemurafenib • Dabrafenib • Trametinib • Trametinib / Dabrafenib • Cobimetinib / Vemurafenib • Nivolumab • Pembrolizumab
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (u. a. narrative Reviews, Notes)
A2	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
a: Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; u. a.: unter anderem		

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der pivotalen OPTiM-Studie erfolgte in zwei Schritten. In einem ersten Schritt wurden die methodische Qualität anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials Statements (CONSORT-Statements) (vgl. Anhang 4-E) und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht (vgl. Anhang 4-F). Im nachfolgenden Schritt wurde dann das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene beurteilt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In einer systematischen Literaturrecherche und einer Studienregistersuche konnten keine Studien identifiziert werden, die Talimogen laherparepvec im vorliegenden Anwendungsgebiet des malignen Melanoms im direkten Vergleich zu der vom G-BA bestimmten ZVT untersuchten.

Ferner konnte sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche keine RCT identifiziert werden, die für die Durchführung eines indirekten Vergleiches nach Bucher geeignet gewesen wäre.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten OPTiM-Studie (Evidenzstufe Ib) gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV zugrunde gelegt, in der Talimogen laherparepvec mit GM-CSF verglichen wurde. Für die Herleitung des Zusatznutzens wurde die spezifische Zielpopulation basierend auf der intention to treat (ITT)-Population bzw. Safety-Population berechnet und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Dossier dargestellt. Die Zielpopulation umfasst Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Mit Talimogen laherparepvec wurde erstmalig ein immun-onkolytisches Virus zur Behandlung von Patienten mit einem malignen Melanom spezifisch für die Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a (ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) zugelassen. Die Wirkung ist im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen lokal und systemisch und setzt bereits am Anfang des „Cancer-Immunity Cycles“ ein (vgl. Modul 2). Talimogen laherparepvec kann unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Therapielinie eingesetzt werden und ist im Gegensatz zu anderen verfügbaren Therapien speziell in den nur lokal fortgeschrittenen bzw. nur in Haut und Lymphknoten metastasierten Erkrankungsstadien anwendbar. Nachfolgend wird der Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec dargestellt (vgl. Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=86)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median): 41,1 vs. 21,5 Ereignisse (Rate): 49,1 % vs. 66,3 % Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80] p-Wert = 0,0009	Nicht quantifizierbar
Morbidität		
Dauerhafte Ansprechrate (DRR)		
Dauerhafte Ansprechrate ^a	Rate: 25,2 % vs. 1,2 % Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5] p-Wert < 0,0001 ^b	Nicht quantifizierbar
Gesamtansprechrate (ORR)		
Gesamtansprechrate ^a	Rate: 40,5 % vs. 2,3 % Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2] p-Wert < 0,0001 ^b	Nicht quantifizierbar

Endpunkt	Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=86)	Ausmaß des Zusatznutzens
Vollständiges Ansprechen (CR)	Rate: 16,6 % vs. 0,0 % Odds Ratio n. b.; 95 %-KI [n. b.; n. b.] p-Wert < 0,0001 ^b	
Partielles Ansprechen (PR)	Rate: 23,9 % vs. 2,3 % Odds Ratio 13,2; 95 %-KI [3,1; 56,2] p-Wert < 0,0001 ^b	
Nebenwirkungen		
Sicherheit^c		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignissen: 98,8 % vs. 93,4 % Odds Ratio 5,67; 95 %-KI [1,07; 29,92] p-Wert = 0,035 ^b	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignissen: 20,2 % vs. 13,2 % Odds Ratio 1,68; 95 %-KI [0,78; 3,61] p-Wert = 0,209 ^b	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher	Patienten mit Ereignissen: 32,5 % vs. 23,7 % Odds Ratio 1,55; 95 %-KI [0,83; 2,89] p-Wert = 0,175 ^b	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^d	Patienten mit Ereignissen: 8,6 % vs. 6,6 % Odds Ratio 1,33; 95 %-KI [0,46; 3,85] p-Wert = 0,798 ^b	
<p>a: Nach Bewertung durch das EAC. b: Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion). c: Die Auswertung zur Sicherheit erfolgte auf Basis der Safety-Population (Talimogen laherparepvec N=163; GM-CSF N=76). d: Schließt den Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression und Tod ein (Safety-Population). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; vs.: versus</p>		

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben in den Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a (ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) lag unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec bei 41,1 Monaten. Dahingegen lag das Gesamtüberleben unter Behandlung mit GM-CSF im Median bei 21,5 Monaten. Es konnte eine signifikante Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec um 43 % (Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80]; p-Wert = 0,0009) im Beobachtungszeitraum erreicht werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten lag bei 87,0 % (95 %-KI [80,8; 91,3]) für Talimogen laherparepvec und 76,8 % (95 %-KI [66,1; 84,6]) für GM-CSF. Mit 45,6 % (95 %-KI [35,9; 54,8]) war die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 48 Monaten unter Talimogen laherparepvec fast

verdoppelt im Vergleich zu GM-CSF (23,4 %; 95 %-KI [12,4; 36,3]). Dies unterstreicht den Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec im Vergleich zum Studienkomparator.

Auch in der finalen Analyse der OPTiM-Studie wurde die signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec bestätigt (Talimogen laherparepvec 46,8 Monate vs. GM-CSF 21,5 Monate; Hazard Ratio 0,56; 95 %-KI [0,40; 0,79], p-Wert < 0,001).

Morbidität

Dauerhafte Ansprechrate

Hinsichtlich der dauerhaften Ansprechrate, d. h. einem anhaltenden Ansprechen über mehr als sechs Monate, konnte unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec eine statistisch signifikante Verbesserung um 24,0 % (p-Wert < 0,0001) nach der Bewertung des unabhängigen Endpunkt-Bewertungs-Komitee (EAC) gegenüber GM-CSF erzielt werden (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5]).

Die dauerhafte Ansprechrate zeigt in Ergänzung zur Gesamtansprechrate das langanhaltende Tumorsprechen auf. Die Verhinderung einer Krankheitsprogression und des Fortschreitens der Erkrankung in ein späteres Stadium durch ein dauerhaftes Ansprechen ist daher essentiell.

Gesamtansprechrate

Bei der vom EAC bewerteten Gesamtansprechrate wurde eine statistisch signifikante Verbesserung um 38,2 % (p-Wert < 0,0001) unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF erzielt (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2]). Ein vollständiges Ansprechen wurde von 16,6 % der Patienten und ein partielles Ansprechen von 23,9 % der Patienten unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec erreicht. Die Bewertung des EAC für den Endpunkt Gesamtansprechrate entsprach der Bewertung durch den Prüfarzt.

Die Wirkweise von Talimogen laherparepvec ist bisher einzigartig in der Therapie des malignen Melanoms. Talimogen laherparepvec bewirkt lokal in den injizierten Läsionen das Absterben von Tumorzellen, induziert gleichzeitig aber auch eine systemische Antitumor-Immunantwort, so dass auch nicht-injizierte, entfernt gelegene Läsionen bzw. Metastasen auf die Behandlung ansprechen. Durch den lokalen und systemischen Effekt ist es möglich, eine Krankheitsprogression zu verhindern bzw. zu verzögern. Hierdurch werden relevante Krankheitssymptome vermieden bzw. reduziert. Ferner können Folgetherapien, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen können, verhindert bzw. hinausgezögert werden.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden der Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier (FACT-BRM)-Gesamtscore und der FACT-BRM-Trial Outcome Index (TOI) herangezogen. Unter der Behandlung mit Talimogen

laherparepvec berichteten die Patienten über den Zeitraum von fünf Zyklen über eine konstante Lebensqualität. Da die Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen abweichend voneinander waren und auch eine unterschiedliche durchschnittliche Behandlungsdauer vorlag, erfolgte nur eine deskriptive Darstellung. Basierend auf den vorliegenden Daten für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität kann keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden.

Nebenwirkungen

In der Gesamtheit können die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec als gut kontrollierbar und behandelbar eingestuft werden. Insgesamt 98 % der unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec berichteten unerwünschten Ereignisse in der Gesamtpopulation der OPTiM-Studie (Stadium IIIB bis IV) hatten einen milden oder mäßigen Schweregrad.

Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec traten in der Zielpopulation (Stadien IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) Fatigue, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeähnliche Erkrankungen und Übelkeit sowie Schmerzen an der Injektionsstelle als häufigste unerwünschte Ereignisse auf ($\geq 25\%$). Grippeähnliche Symptome gingen gewöhnlich innerhalb von 72 Stunden zurück. Das am häufigsten vorkommende unerwünschte Ereignis des Grades 3 oder höher war Schmerzen in den Extremitäten (2,5 %). Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren in beiden Behandlungsarmen mit einer vergleichbaren, geringen Häufigkeit zu verzeichnen. Es traten unter Talimogen laherparepvec keine tödlichen therapiebedingten unerwünschten Ereignisse auf.

Zusammenfassend weist Talimogen laherparepvec eine sehr gute Verträglichkeit auf.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Ansprechrate, Gesamtansprechrate und Sicherheit konnte in keiner der Subgruppen Anzeichen für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Talimogen laherparepvec ist die erste in Europa zugelassene immun-onkolytische Virustherapie und ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung. Somit ist Talimogen laherparepvec als einzige Substanz spezifisch bei Patienten in diesem nur regional metastasierten Stadium der Erkrankung bzw. bei alleiniger Haut- oder Lymphknotenfernmastasierung zugelassen und stellt eine bedeutende Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen für das fortgeschrittene Melanom speziell in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a (ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) dar. Talimogen laherparepvec besitzt im Gegensatz zu bisherigen Therapien im

Anwendungsgebiet einen dualen Wirkmechanismus, indem es zum einen lokal eine direkte Zerstörung der Tumorzellen induziert und zum anderen systemisch das zelluläre Immunsystem dahingehend stimuliert, die Tumorzellen selbst über eine verstärkte T-Zell-Antwort zu erkennen und zu zerstören. Talimogen laherparepvec wirkt bereits in Schritt 1 und Schritt 2 des „Cancer-Immunity Cycles“, indem es direkt zur Lyse von Tumorzellen und zur Freisetzung von GM-CSF sowie anschließender Antigen-Präsentation auf dendritischen Zellen führt.

Methodisch war es aufgrund des Studiendesigns der Zulassungsstudie (Vergleichsarm) und der spezifischen Patientenpopulation nicht möglich, der geforderten Unterteilung in Teilpopulationen (vgl. Abschnitt 4.2.1) zum Vergleich mit der festgelegten ZVT nachzukommen. Dies ist hierdurch begründet:

Die mit Talimogen laherparepvec behandelte Patientenpopulation konnte nicht vollumfänglich bezüglich des *BRAF*-V600-Mutationsstatus charakterisiert und unterteilt werden, da eine regelhafte Testung des *BRAF*-V600-Mutationsstatus zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten in die OPTiM-Studie noch nicht klinischer Standard war. Aus diesem Grund und aufgrund des Fehlens von RCT für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nach Bucher konnte der Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec nicht vollumfänglich für die vom G-BA definierten Teilpopulationen und ZVT getrennt dargelegt werden. Allerdings haben erste publizierte Vergleiche mit Ipilimumab einen Vorteil zugunsten der Therapie mit Talimogen laherparepvec für diese spezifische Patientenpopulation gezeigt. Die im Dossier dargelegte Analyse einer möglichen Effektmodifikation anhand der Subgruppenmerkmale *BRAF*-Mutationsstatus und Therapielinie adressiert den vom G-BA vorgenommenen Therapiesplit für die verschiedenen Teilpopulationen. In den Subgruppenanalysen konnte weder für das Merkmal *BRAF*-Mutationsstatus noch für die Therapielinie eine Effektmodifikation beobachtet werden. Demnach sind die dargestellten Effekte robust und treten unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Therapielinie auf.

Aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus dieser onkolytischen Immuntherapie, der *BRAF*-unabhängigen Anwendbarkeit und der beeindruckenden Mortalitätsergebnisse gegenüber GM-CSF stellt Talimogen laherparepvec einen potenten Therapiebaustein beim malignen Melanom dar und ist zudem eine bedeutende Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen für das fortgeschrittene Melanom, speziell in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung. Die Zulassung speziell für die nur kleine Gruppe von nicht-resezierbaren Patienten im frühen, nur regional metastasierten Krankheitsstadium bzw. bei alleiniger Haut- oder Lymphknotenfernmastasierung ist eine notwendige Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen und ermöglicht eine dauerhafte Remission und eine Verlängerung des Überlebens bei sehr guter Verträglichkeit.

Insgesamt verlängerte die Behandlung mit Talimogen laherparepvec das mediane Gesamtüberleben um 19,6 Monate gegenüber dem Kontrollarm mit GM-CSF (41,1 Monate vs. 21,5 Monate). Weiterhin wurde mit Talimogen laherparepvec eine signifikante

Verbesserung der dauerhaften Ansprechrate und Gesamtansprechrate um 24,0 % bzw. 38,2 % gegenüber dem Kontrollarm mit GM-CSF erzielt.

Die Behandlung mit Talimogen laherparepvec war nicht mit unerwünschten Ereignissen verbunden, die auf einen größeren Schaden gegenüber den weiteren bisher verfügbaren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet schließen lassen¹.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der zweiarmigen OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) eine signifikante Überlegenheit von Talimogen laherparepvec im Vergleich zum Studienkomparator hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit bei dieser kleinen und spezifischen Patientenpopulation. Die Effekte sind zudem konsistent über alle Subgruppen hinweg.

Aus den dargelegten inhaltlichen und formalen Gründen wird daher ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Talimogen laherparepvec abgeleitet.

¹ Die Ergebnisse aus den Studien zu weiteren Therapieoptionen werden nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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.

Fragestellung

Wie sind medizinischer Nutzen und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Talimogen laherparepvec (*Intervention*) bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zu den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien Vemurafenib, Ipilimumab und patientenindividuelle Therapie (*Vergleichstherapien*) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*) zu bewerten?

Zur Bewertung des medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec hat der G-BA die Zielpopulation in Teilpopulationen unterteilt und folgende ZVT bestimmt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1):

- Nicht vorbehandelte Patienten
 - Patienten mit einem *BRAF*-V600- mutierten Tumor: Vemurafenib
 - Patienten mit einem *BRAF*-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab
- Vorbehandelte Patienten
 - Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (patientenindividuelle Therapie)

Die zur Bewertung dargelegten Ergebnisse beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung (Zielpopulation). Diese umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV (BMJV 2014) wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens die Zulassungsstudie OPTiM herangezogen, in der Talimogen laherparepvec mit GM-CSF verglichen wurde. Die Verwendung von GM-CSF im Kontrollarm folgt einer wissenschaftlichen Rationale und stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz dar (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1).

Zur Identifikation von weiteren Studien und damit zur Beantwortung der Fragestellung wurden eine bibliografische Literaturrecherche sowie eine Studienregistersuche nach direkten Vergleichsstudien durchgeführt. Diese wurden durch eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich unter Verwendung von GM-CSF als Brückenkomparator ergänzt.

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. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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.

Direkte Vergleichsstudien

In die Nutzenbewertung wurden zusätzlich zur zulassungsrelevanten OPTiM-Studie solche Studien eingeschlossen, die die in Tabelle 4-5 dargestellten Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-5: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für direkte Vergleichsstudien

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung
E2	Intervention	Talimogen laherparepvec
E3	Vergleichstherapie	Nicht vorbehandelte Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib • Ipilimumab Vorbearbeitete Patienten: Patientenindividuelle Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab • Vemurafenib • Dabrafenib • Trametinib • Trametinib / Dabrafenib • Cobimetinib / Vemurafenib • Nivolumab • Pembrolizumab
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (u. a. narrative Reviews, Notes)
A2	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; u. a.: unter anderem		

Die eingeschlossene Patientenpopulation (E1) entspricht dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Talimogen laherparepvec (Amgen 2015a).

Für die Vergleichstherapie (E3) erfolgt aufgrund der *BRAF*-Unabhängigkeit von Talimogen laherparepvec keine Unterteilung der Patienten nach *BRAF*-V600-Mutationsstatus. Intervention (E2) und Vergleichstherapie (E3) bilden das zu bewertende Arzneimittel bzw. die ZVT ab (G-BA 2015a).

Gemäß den Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sollen die einzuschließenden Studien mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt betrachten (E4) (IQWiG 2015). Zudem wurden bezüglich des Evidenzgrades der heranzuziehenden Studien RCT (E5) betrachtet, da diese, sofern methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Da die Leitlinie der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Durchführung von klinischen Studien in der Onkologie keine Angabe zu einer Mindeststudiendauer macht und die Studiendauer ereignisgesteuert ist, erfolgte diesbezüglich keine Einschränkung (EMA 2012a). Ausgeschlossen wurden Studien oder Publikationen, die keine vollständigen und relevanten Ergebnisse liefern und weder in deutscher noch englischer Sprache vorliegen.

Indirekte Vergleiche

Indirekte Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec im Vergleich zur ZVT können in dieser spezifischen Patientenpopulation lediglich auf Basis der OPTiM-Studie und deren Extensionsstudie 005/05-E durchgeführt werden, da es sich hierbei um die einzigen Studien im Anwendungsgebiet mit Talimogen laherparepvec mit einem Vergleichsarm handelt. Daher ist der einzige zur Verfügung stehende Brückenkomparator GM-CSF. Es ergeben sich die in Tabelle 4-6 bzw. Tabelle 4-7 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Eigen- bzw. Fremdstudien:

Tabelle 4-6: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche - Eigenstudien

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung
E2	Intervention	Talimogen laherparepvec
E3	Vergleichstherapie ^a	GM-CSF
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (u. a. narrative Reviews, Notes)
A2	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
a: Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; u. a.: unter anderem		

Tabelle 4-7: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche - Fremdstudien

Einschlusskriterium		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung
E2	Intervention ^a	GM-CSF
E3	Vergleichstherapie	Nicht vorbehandelte Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib • Ipilimumab Vorbehandelte Patienten: Patientenindividuelle Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab • Vemurafenib • Dabrafenib • Trametinib • Trametinib / Dabrafenib • Cobimetinib / Vemurafenib • Nivolumab • Pembrolizumab
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterium		Details
A1	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (u. a. narrative Reviews, Notes)
A2	Sprache	Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
<p>a: Brückenkomparator für einen möglichen indirekten Vergleich GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; u. a.: unter anderem</p>		

Zur Begründung der gewählten Kriterien siehe Erläuterungen unter Tabelle 4-5.

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 erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ 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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 01.04.2016).

Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Clinical Trials) nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche nach Studientyp „randomisierte kontrollierte Studien“ wurde der validierte Wong-Filter für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE verwendet (Wong et al. 2006).

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für einen indirekten Vergleich unter Verwendung von GM-CSF als Brückenkomparator wurde demgemäß durchgeführt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Die Suchstrategie wurde für das jeweilige Studienregister angepasst. In den Studienregistern clinicaltrials.gov und clinicaltrialsregister.eu sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund wurde zusätzlich eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV vorgenommen. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die Studienregistersuche nach Studien für einen indirekten Vergleich, unter Verwendung von GM-CSF als Brückenkomparator und Melanom als Indikation, wurde demgemäß durchgeführt.

Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

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 Bewertung erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 (vgl. Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7) erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Die aus der Studienregistersuche zusammengestellten Feldeinträge sowie die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Datenbanktreffer wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (vgl. Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

Eventuelle Abweichungen in der Bewertung wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert und ggf. unter Einbeziehung einer dritten Person behoben. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

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-F):

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 der behandelnden Personen
- 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 der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene, mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß oben stehender Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 Darstellung der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erfolgte gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checkliste ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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 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 patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. 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). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Bewertung erfolgt gemäß § 5 Abs. 3 AM-NutzenV (BMJV 2014) anhand der zulassungsrelevanten OPTiM-Studie. Gegenstand der Bewertung ist die Zielpopulation gemäß Zulassung.

Demografische Charakteristika:

- Geschlecht
- Ethnie
- Alter

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status
- Krankheitsstadium bei Screening (TNM-Stadieneinteilung und American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation)
- Histogenetische Klassifikation des malignen Melanoms zum Zeitpunkt der Diagnose
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert
- *BRAF*-Status
- Herpes simplex-Virus (HSV)-1-Status

- Vorangegangene nicht-operative Prozeduren
- Therapielinie

Die Charakterisierung der Zielpopulation ist in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

Die Zielpopulation kann nicht vollumfänglich bezüglich des *BRAF*-V600-Mutationsstatus charakterisiert und unterteilt werden. Die Rekrutierung der Patienten in die OPTiM-Studie fand vor der Zulassung des ersten *BRAF*-Inhibitors Vemurafenib (Aufnahme des letzten Patienten in die Studie am 08.06.2011; Zulassung von Vemurafenib am 17.02.2012) statt. Eine regelhafte Testung des *BRAF*-V600-Mutationsstatus war zu dem Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten in die OPTiM-Studie noch nicht klinischer Standard.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Die Endpunkte aus der OPTiM-Studie, die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec untersucht wurden, sind in Tabelle 4-8 nach Nutzendimensionen zusammengefasst. Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte werden im nachfolgenden Text begründet.

Tabelle 4-8: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec

Studienendpunkt	Nutzendimension			
	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Nebenwirkungen
Gesamtüberleben	•			
Dauerhafte Ansprechrate (DRR)		•		
Gesamtansprechrate (ORR)		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM			•	
Sicherheit				•

DRR: dauerhafte Ansprechrate; FACT-BRM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier; ORR: Gesamtansprechrate

Mortalität

Gesamtüberleben

1. Patientenrelevanz:

Gemäß § 2 AM-NutzenV, sowie § 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO), ist der Nutzen eines Arzneimittels definiert als der patientenrelevante therapeutische Effekt u. a. hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens (BMJV 2014, G-BA 2015b). Das Gesamtüberleben ist folglich als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

2. *Operationalisierung:*

Der Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Patienten, deren Überlebensstatus unbekannt oder unklar war, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Sofern bereits nach der Randomisierung keine Daten bezüglich des Überlebens eines Patienten vorlagen, wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

3. *Validität:*

Der Endpunkt wurde in der regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben.

Morbidität

Dauerhafte Ansprechrate

1. *Patientenrelevanz:*

Die Einstufung eines Patienten als nicht resezierbar erfolgt basierend auf der Anzahl fehlgeschlagener vorheriger Heilungsversuche oder der Unmöglichkeit einer chirurgischen Behandlung (vgl. Abbildung 4-1). Für Patienten mit In-Transit-Metastasen ist das Therapieziel der Erhalt der lokalen Kontrolle und zu verhindern, dass die Krankheit beispielsweise in ein viszerales Stadium fortschreitet (Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party 2008). Gerade Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung im Stadium IV haben eine schlechtere Prognose und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11 % bis 20 % (Thompson et al. 2005, Balch et al. 2009, ACS 2015). Therapieziel bei diesen Patienten ist, das Überleben zu verlängern und Symptome zu verringern, indem Größe und Anzahl der Läsionen reduziert werden.

Wird eine Krankheitsprogression durch dauerhaftes Ansprechen auf die Behandlung hinausgezögert, bedeutet dies für den Patienten die Reduktion oder Vermeidung relevanter Symptome und hat einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Des Weiteren können Folgetherapien hinausgezögert werden, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen können. Die dauerhafte Ansprechrate ist in der Folge als patientenrelevant im Sinne des § 2 AM-NutzenV und des § 3 des 5. Kapitels der VerFO einzustufen (BMJV 2014, G-BA 2015b).

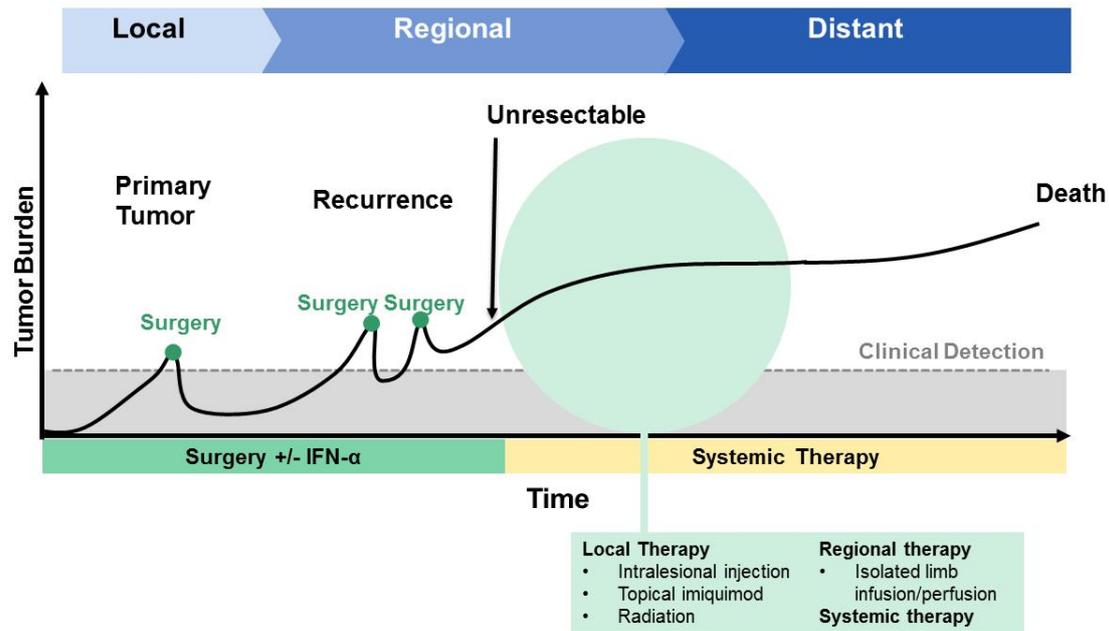


Abbildung 4-1: Krankheitsprogression beim malignen Melanom

Quelle: eigene Darstellung

2. Operationalisierung:

Die dauerhafte Ansprechrate (DRR) war definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, der ein Tumoransprechen (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) zeigte, das innerhalb von zwölf Monaten nach der Randomisierung begann und mindestens sechs Monate kontinuierlich anhielt.

Ansprechkriterien für vollständiges und partielles Ansprechen:

- Das vollständige Ansprechen war definiert als Verschwinden sämtlicher klinischer Nachweise eines seit Studienbeginn bestehenden oder eines seit Studienbeginn neu aufgetretenen Tumors. Verbleibende kutane oder subkutane Läsionen durften nachweislich (Biopsie) kein Tumorgewebe mehr enthalten.
- Das partielle Ansprechen war definiert als eine mindestens 50 %-ige Reduktion der gemessenen Tumormasse (definiert als Summe der Produkte der perpendicularen Durchmesser aller Läsionen) zum Zeitpunkt der Messung im Vergleich zu Studienbeginn. Entsprechendes galt für seit Studienbeginn neu aufgetretene Tumore im Vergleich zu der ersten dokumentierten Messung des Tumors. Verbleibende kutane oder subkutane Läsionen, die als tumorfrei gewertet wurden, durften nachweislich (Biopsie) kein Tumorgewebe mehr enthalten.

Während der Behandlungsphase war es möglich, dass die Patienten ein wechselndes Ansprechverhalten zeigten. Dies war beispielsweise der Fall, wenn neue Läsionen auftraten, die dann nachfolgend behandelt wurden.

Um allerdings die Kriterien eines dauerhaften Ansprechens zu erfüllen, musste ein solches für wenigstens sechs Monate angehalten haben, ohne dass die Ansprechkriterien nicht länger vorlagen oder der Patient verstarb.

Das Ansprechen wurde durch den Prüfarzt erhoben und beurteilt. Für Patienten, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen erreichten, sowie für Patienten, die neun Monate unter der Behandlung mit der Studienmedikation kein Ansprechen zeigten, erfolgte eine Bestätigung der Tumorbefunde verblindet durch ein unabhängiges EAC. Die Beurteilung durch das EAC wurde u. a. anhand von Röntgenbildern, Tumormessungen, Fotografien und Daten von Biopsien vorgenommen.

3. *Validität:*

Das Tumoransprechen wurde in der OPTiM-Studie unter Verwendung modifizierter WHO-Kriterien (Summe der Produkte der längsten perpendikulären Durchmesser aller Läsionen) gemessen. Läsionen wurden unter Verwendung eines Lineals, Messschiebers und / oder bildgebender Verfahren vermessen bzw. dokumentiert. Die WHO-Kriterien werden als standardisierte Methode zur Erhebung des Ansprechens in der Leitlinie der EMA zur Evaluation onkologischer Therapeutika empfohlen (EMA 2012a, EMA 2012b).

Gesamtansprechrates

1. *Patientenrelevanz:*

Die Gesamtansprechrates (ORR) ist analog zur dauerhaften Ansprechrates als patientenrelevant im Sinne des § 2 AM-NutzenV und des § 3 des 5. Kapitels der VerfO einzustufen (BMJV 2014, G-BA 2015b).

2. *Operationalisierung:*

Die Gesamtansprechrates war definiert als der Anteil der Patienten, der entweder ein vollständiges oder ein partielles Ansprechen erreicht hatte (bestätigt durch ein unabhängiges EAC). Die Operationalisierung des vollständigen und des partiellen Ansprechens erfolgte wie unter der dauerhaften Ansprechrates dargestellt.

3. *Validität:*

Das Tumoransprechen wurde unter Verwendung modifizierter WHO-Kriterien (Summe der Produkte der längsten perpendikulären Durchmesser aller Läsionen) gemessen (vgl. Operationalisierung dauerhafte Ansprechrates). Die WHO-Kriterien werden als standardisierte Methode zur Erhebung des Ansprechens in der Leitlinie der EMA zur Evaluation onkologischer Therapeutika empfohlen (EMA 2012a, EMA 2012b).

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier (FACT-BRM)

1. Patientenrelevanz:

In der OPTiM-Studie wurde mit dem FACT-BRM-Fragebogen die Lebensqualität der Patienten erfasst. Nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerFO ist eine Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevanter therapeutischer Effekt zu beurteilen (BMJV 2014, G-BA 2015b).

2. Operationalisierung:

Der FACT-BRM ist ein aus 40 Einzelfragen bestehender Fragebogen, der die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglicht. Er besteht aus vier Subskalen für körperliches, funktionelles, sozialfamiliäres und emotionales Wohlbefinden - analog zum FACT-G. Zwei behandlungsspezifische Domänen ergänzen diesen um weitere Aspekte, die das körperliche und mentale Wohlbefinden adressieren.

Jede der Einzelfragen wird unter Verwendung einer vier Punkte Likert-Skala bewertet, dabei bedeutet 0 „nicht zutreffend“ und 4 „voll zutreffend“.

Aus der Summe der 40 Einzelfragen ergibt sich der FACT-BRM Overall Score (FACT-BRM-Gesamtscore). Der FACT-BRM TOI berechnet sich aus der Summe der Subskalen für körperliches und funktionelles Wohlbefinden sowie aus den behandlungsspezifischen Domänen. FACT-BRM TOI- und Gesamtscore-Verbesserungen waren definiert als eine Erhöhung des Punktwerts.

Der FACT-BRM-Fragebogen wurde von den Patienten an Tag 1 jedes Behandlungszyklus und bei der Visite zum Ende der Behandlung (vor jeglicher studienbezogener Maßnahme) ausgefüllt.

3. Validität:

Der FACT-Fragebogen ist ein validiertes Instrument für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie.

Der FACT-BRM (Version 4) ist eine Spezifikation des FACT-Fragebogens zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten, die eine biologische immunmodifizierende Therapie erhalten (Paterson et al. 2005, Yost et al. 2005). Eine Veränderung des FACT-BRM-Gesamtscores um sechs bis elf Punkte (Escudier et al. 2009) sowie Veränderungen des FACT-BRM TOI um fünf bis acht Punkte (Yost et al. 2005) werden als klinisch relevant betrachtet.

Nebenwirkungen

Sicherheit

1. *Patientenrelevanz:*

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sind unerwünschte Ereignisse patientenrelevant. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können unerwünschte Ereignisse sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten haben. Nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerFO ist eine Verringerung der Nebenwirkungen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt anzusehen (BMJV 2014, G-BA 2015b).

2. *Operationalisierung:*

Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte mittels des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Wörterbuch. Zur Einteilung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad wurden die National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse wurden ab der ersten Anwendung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation aufgezeichnet. Zudem wurde jedes unerwünschte Ereignis, das noch vor der ersten Anwendung der Studienmedikation auftrat und sich nach der ersten Anwendung der Studienmedikation in seiner Intensität verschlimmerte, dokumentiert.

Als unerwünschtes Ereignis galt jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis (jegliches Anzeichen inkl. Laborparameter, Symptom, zwischenzeitliche Erkrankung) bei einem Patienten, der an der klinischen Studie teilnahm, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis galt jedes unerwünschte Ereignis, auf das einer der folgenden Punkte zutrifft: Tod, lebensbedrohliche Situation, Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung, andauernde oder wesentliche Behinderung, kongenitale Anomalie / Geburtsfehler, medizinisch bedeutendes Ereignis, das weder Tod oder eine Hospitalisierung zur Folge hat noch lebensbedrohlich ist, aber, nach Einschätzung des Studienarztes den Patienten gefährden könnte und eine zusätzliche Behandlung erforderlich macht, um eines der zuvor erwähnten Ereignisse zu verhindern. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation aufgezeichnet.

3. *Validität:*

Auswertungen sicherheitsrelevanter Endpunkte stimmen mit den Definitionen der Good Clinical Practice (GCP) überein und sind daher als valide zu betrachten (BMJV 2012).

Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse mittels MedDRA bzw. NCI CTCAE stellt ein etabliertes und valides Vorgehen dar, da subjektive Interpretationen weitestgehend ausgeschlossen werden können.

Auswertung der Endpunkte im vorliegenden Dossier

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Darstellung der Endpunkte gemäß der zulassungsbegründenden Population (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung). Die post-hoc Berechnungen für die Zielpopulation erfolgten auf Basis der prä-spezifizierten Analysepopulationen (ITT-Population, Safety-Population) (Amgen 2014).

Die Auswertung der Endpunkte im vorliegenden Dossier ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Die Ergebnisse der Endpunkte werden gemäß der beschriebenen Operationalisierung dargestellt und in Abschnitt 4.3.1.3 abgebildet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. 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 Effekten⁵ 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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 Heterogenität⁷ 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 4.2.5.4) 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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. 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.

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.

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse, d. h. dass sich das Ergebnis durch das Einbeziehen weiterer Informationen nicht wesentlich verändern würde, und zur Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wurden in der pivotalen

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Zulassungsstudie OPTiM Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Basis war hier die Studienpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB bis IV). Da die Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) von der untersuchten Studienpopulation abweicht, wurde eine Sensitivitätsanalyse post-hoc für die Zielpopulation für den Endpunkt Gesamtansprechrates durchgeführt.

Gesamtansprechrates

Die Gesamtansprechrates basiert auf der Bestimmung des vollständigen und partiellen Ansprechens der Patienten. Für Patienten, die nach Begutachtung des Prüfarztes ein vollständiges oder partielles Ansprechen aufwiesen, wurden die Daten zur Beurteilung an ein unabhängiges EAC übermittelt. Für diesen auf dem Ansprechen basierenden Endpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse zur Übereinstimmung der Bewertung zwischen dem EAC und dem Prüfarzt durchgeführt. Das Ausmaß an Konkordanz wurde mittels Kappa-Koeffizient berechnet (Grouven et al. 2007). Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

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 Effektmodifikation 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 sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen 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.

Da die Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) von der in der OPTiM-Studie untersuchten Studienpopulation abweicht, wurden prä-spezifizierte Subgruppenanalysen post-hoc für das vorliegende Nutzendossier unter Verwendung der folgenden Subgruppenmerkmale durchgeführt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre; für Gesamtüberleben zusätzlich < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsstadium (Stadium IIIB/C vs. Stadium IVM1a)
- Region (USA vs. nicht-USA)
- Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung (vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung)
- Therapielinie (Erstlinie vs. Zweitlinie oder höhere Therapielinie)
- LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ ULN vs. > ULN vs. unbekannt / fehlend)
- ECOG Performance-Status (0 vs. 1 vs. unbekannt)
- HSV-1-Status zu Studienbeginn (negativ vs. positiv vs. unbekannt)
- *BRAF*-Status zu Studienbeginn (Mutation vs. wildtyp vs. unbekannt / fehlend)

Die Subgruppenmerkmale und die Subkategorien für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind identisch zu den in der OPTiM-Studie definierten Merkmalen und Subkategorien für Subgruppenanalysen der gesamten Studienpopulation.

Für die potenzielle Effektmodifikation durch Länder- und Zentrumseffekte wurde post-hoc eine Subgruppenanalyse, die den Faktor Region (USA vs. nicht-USA) berücksichtigte, durchgeführt. Aufgrund der geringen Gruppengröße in den einzelnen Zentren / Ländern wäre

die notwendige Stichprobengröße nicht erreicht worden, um moderate Unterschiede aufdecken zu können (IQWiG 2015).

Sowohl die in der OPTiM-Studie prä-spezifizierte Subgruppe Ort des ersten Rezidivs - mit Unterteilung in die drei Subkategorien In-Transit- oder Hautfermetastasen vs. Lymphknotenmetastasen vs. viszerale Metastasen - die prä-spezifizierten Subgruppen viszerale Beteiligung(en) als auch Vorhandensein von Lebermetastasen werden im Nutzendossier nicht betrachtet, da viszerale Metastasen (einschließlich Lebermetastasen) aufgrund der Eingrenzung der Zielpopulation in die Stadien IIIB, IIIC und IVM1a (ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) ausgeschlossen waren.

Subgruppenanalysen wurden, wie prä-spezifiziert, aufgrund der formalen Anforderungen der VerfO für folgende patientenrelevante Endpunkte durchgeführt:

- Gesamtüberleben
- Dauerhafte Ansprechrate (DRR)
- Gesamtansprechrate (ORR)

Ferner erfolgte, um die formalen Anforderungen der VerfO zu erfüllen, eine post-hoc Analyse der Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsstadium, Region, Therapielinie und *BRAF*-Status zu Studienbeginn sowie für die weiteren oben gelisteten Subgruppenmerkmale für folgenden patientenrelevanten Endpunkt:

- Sicherheit

Talimogen laherparepvec kann aufgrund seines immun-onkolytischen Wirkmechanismus *BRAF*-Mutationsstatus-unabhängig angewendet werden (Amgen 2015a). Die Subgruppenmerkmale *BRAF*-Mutationsstatus zu Studienbeginn und Therapielinie sollen die vom G-BA vorgenommene Differenzierung in verschiedene Teilpopulationen adressieren (vgl. Abschnitt 4.2.1 und Modul 3, Abschnitt 3.1) (G-BA 2015a). Die mit Talimogen laherparepvec behandelte Patientenpopulation kann nicht vollumfänglich bezüglich des *BRAF*-V600-Mutationsstatus charakterisiert und unterteilt werden, da eine regelhafte Testung des *BRAF*-V600-Mutationsstatus zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten in die OPTiM-Studie noch nicht klinischer Standard war.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM wurden Subgruppenanalysen in der OPTiM-Studie nicht prä-spezifiziert. Hinsichtlich einer möglichen, nicht auszuschließenden Verzerrung aufgrund der unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den ersten Zyklen sowie der unterschiedlichen mittleren Behandlungsdauer in den Studienarmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.4 und Anhang 4-F) erfolgten für den FACT-BRM post-hoc keine Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse aus diesen post-hoc Analysen wären zudem nicht aussagekräftig.

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt ($p < 0,2$ = Hinweis, $p < 0,05$ = Beleg), wurden Ergebnisse auf Endpunktebene aufgeführt, verglichen und bewertet (IQWiG 2015).

Die Darstellung der Ergebnisse der prä-spezifizierten Subgruppen erfolgte aufgrund der formalen Erfordernisse der Verfo. Es ist jedoch bei der Ergebnisinterpretation zu beachten, dass die Power der Zulassungsstudie nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation, die nicht alle Stadien umfasst, welche in der OPTiM-Studie untersucht wurden, ausgelegt war. Im Allgemeinen sind bei der Interpretation der Subgruppenanalysen folgende Aspekte zu bedenken (IQWiG 2015):

- Subgruppenanalysen haben keinen Beweischarakter, wenn sie wie im vorliegenden Fall post-hoc bezüglich verschiedenster Subgruppenmerkmale durchgeführt werden. Sie können daher nicht als methodisch adäquate Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.
- Durch multiples Testen besteht die Wahrscheinlichkeit, dass Subgruppenanalysen statistisch signifikante Ergebnisse liefern, obgleich es sich tatsächlich um zufällige Ergebnisse handelt.
- Die in Subgruppenanalysen verfügbaren Stichprobengrößen erreichen oftmals nicht die statistische Power, um moderate Unterschiede aufzudecken.

Die Ergebnisse der dargestellten Subgruppenanalysen sollen unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte interpretiert werden und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren (IQWiG 2015).

Die Ergebnisse der post-hoc für diese Nutzenbewertung durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

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 möglich⁸. 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-

⁸ 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.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, 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 ist¹².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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.*

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹³ 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.

- *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.*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec im Vergleich zu

- Vemurafenib bei nicht vorbehandelten Patienten mit *BRAF*-V600-mutiertem Tumor,
- Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit *BRAF*-V600-wildtyp Tumor und
- Patientenindividueller Therapie bei vorbehandelten Patienten

konnten keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden, weshalb zum Nachweis des Zusatznutzens die Durchführung eines indirekten Vergleichs gemäß § 5 Abs. 5 AM-NutzenV angestrebt wurde (BMJV 2014) (vgl. Abschnitt 4.3.2).

In der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregistersuche konnten keine RCT identifiziert werden, die für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher verwendbar wären (Bucher et al. 1997) (vgl. Abschnitt 4.3.2). Potenzielle, für einen adjustierten indirekten Vergleich infrage kommende Studien mit Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib, Nivolumab und Pembrolizumab sind aufgrund relevanter Unterschiede nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet:

Ausschlaggebend für die Durchführung eines adäquaten adjustierten indirekten Vergleichs sind in Methodik, Endpunkten und Studienpopulation ausreichend vergleichbare Studien zum zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT (Bucher et al. 1997). Diese liegen nicht vor.

Dies verdeutlicht der Vergleich der Charakteristika der Zielpopulation der OPTiM-Studie (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-9) mit den Charakteristika der Studienpopulationen der für einen indirekten Vergleich potenziell infrage kommenden Studien (vgl. Tabelle 4-9). Diese Studien wurden basierend auf den Nutzenbewertungen von Ipilimumab, Vemurafenib, Cobimetinib / Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Dabrafenib / Trametinib, Nivolumab und Pembrolizumab identifiziert bzw. bilden die zulassungsrelevante Studie ab (Hodi et al. 2010, Chapman et al. 2011, Flaherty et al. 2012, Hauschild et al. 2012, Hauschild et al. 2014, Larkin et al. 2014, Larkin et al. 2015, Ribas et al. 2015, Robert et al. 2015a, Robert et al. 2015b, Weber et al. 2015). Die Studien werden nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Anhand der ausgewählten Studiencharakteristika in Tabelle 4-9 zeigt sich, dass sich die Studienpopulationen hinsichtlich des Stadiums der Erkrankung, des *BRAF*-Mutationsstatus sowie der Vorbehandlung unterscheiden. Zudem wurde in keiner dieser Studien GM-CSF (als Brückenkomparator infrage kommende Vergleichstherapie) verwendet.

Zusammenfassend führen diese Punkte zu der Einschätzung, dass ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher, aufgrund der gegebenen Heterogenität des Studiendesigns und der Patientenpopulation, nicht durchgeführt werden kann. Es wird daher von der Durchführung eines indirekten Vergleiches abgesehen.

Um einen Vergleich der Ergebnisse der Zielpopulation der OPTiM-Studie für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrates und Sicherheit im Vergleich zu Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Trametinib / Dabrafenib, Cobimetinib / Vemurafenib, Nivolumab und Pembrolizumab zu ermöglichen, werden Ergebnisse zu den in Tabelle 4-9 dargestellten Studien in Abschnitt 4.3 deskriptiv berichtet.

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

Tabelle 4-9: Vergleich relevanter Studiencharakteristika der OPTiM-Studie und potenzieller Studien für einen indirekten Vergleich*

Charakteristika der Studie / Studienpopulation	Talimogen laherparepvec ^a	Ipilimumab	Vemurafenib	Dabrafenib	Trametinib	Trametinib + Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib	Nivolumab			Pembrolizumab
								Check Mate066	Check Mate037 ^b	Check Mate067	
Studie	OPTiM	MDX010-20	BRIM-3	BREAK-3	METRIC	COMBI-v	coBRIM	Check Mate066	Check Mate037 ^b	Check Mate067	KEYNOTE 002 ^c
Publikation	(Amgen 2014)	(Hodi et al. 2010)	(Chapman et al. 2011, McArthur et al. 2014)	(Hauschild et al. 2012, Hauschild et al. 2014)	(Flaherty et al. 2012)	(Robert et al. 2015a)	(Larkin et al. 2014)	(Robert et al. 2015b)	(Weber et al. 2015)	(Larkin et al. 2015)	(Ribas et al. 2015)
Krankheitsstadium^d	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar	Nicht resezierbar
Anzahl Patienten	163	137	337	187	214	352	247	210	272	316	180
Stadium IIIB/C n (%)	IIIB: 22 (13,5) IIIC: 66 (40,5)	1 (0,7) ^e	20 (6) ^d	6 (3) ^e	10 (5) ^d	14 (4) ^e	21 (9)				1 (< 1) ^e
Stadium IVM1a n (%)	75 (46,0)	14 (10,2)	34 (10)	23 (12)	24 (11)	55 (16)	40 (16)	82 (39,0) ^e	Keine Angabe ^f	132 (41,8) ^e	9 (5)
Stadium IVM1b n (%)	0 (0,0)	22 (16,1)	62 (18)	34 (18)	35 (16)	61 (17)	40 (16)				22 (12)
Stadium IVM1c n (%)	0 (0,0)	100 (73,0)	221 (66)	124 (66)	144 (67)	221 (63)	146 (59)	128 (61,0)	203 (75)	184 (58,2)	148 (82)

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

Charakteristika der Studie / Studienpopulation	Talimogen laherparepvec ^a	Ipilimumab	Vemurafenib	Dabrafenib	Trametinib	Trametinib + Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib	Nivolumab			Pembrolizumab
	Studie	OPTiM	MDX010-20	BRIM-3	BREAK-3	METRIC	COMBI-v	coBRIM	Check Mate066	Check Mate037 ^b	Check Mate067
Therapielinie	Erstlinie: 56 %	Zweitlinie oder höhere Therapielinie ^e	Erstlinie: 100 %	Erstlinie: 100 %	Erstlinie und höhere Therapielinie ^f	Erstlinie	Erstlinie	Erstlinie: 100 %	Zweitlinie und höhere Therapielinie	Erstlinie	Erstlinie ^g und höhere Therapielinie
BRAF-Status	BRAF+ : 16,6 % BRAFwt : 14,7 % Unklar : 3,7 % Nicht bestimmt : 65,0 %	Keine Angabe	BRAF+ ^h : 100 %	BRAF+ : 100 %	BRAF+ : 100 %	BRAF+ : 100 %	BRAF+ : 79 % Unklar : 21 %	BRAFwt : 96,2 % Nicht berichtet : 3,8 %	BRAFwt : Keine Angabe BRAF+ : 22 %	BRAF+ : 31,6 % BRAFwt : 68,4 %	BRAFwt : 76 % BRAF+ : 24 %
LDH-Wert zu Studienbeginn	≤ ULN: 94,5 % > ULN: 1,2 % Unbekannt : 0,6 Nicht bestimmt : 3,7 %	≤ ULN: 61,3 % > ULN: 38,7 % Unbekannt : 0,0 %	≤ ULN: 42 % > ULN: 58 % Unbekannt : -	≤ ULN: 64 % > ULN: 36 % Unbekannt : < 1 %	≤ ULN: 63 % > ULN: 36 % Fehlende Daten : 1 %	≤ ULN: 66 % > ULN: 34 % Unbekannt : -	Erhöht : 46 %	≤ ULN: 57,1 % > ULN: 37,6 % Nicht berichtet : 5,2 %	≤ ULN: Keine Angabe > ULN: 51 % Unbekannt : Keine Angabe	≤ ULN: 62,0 % > ULN: 35,4 % Unbekannt : 2,5 %	≤ ULN: 55 % > ULN: 43 % Unbekannt : 2 %

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

Charakteristika der Studie / Studienpopulation	Talimogen laherparepvec ^a	Ipilimumab	Vemurafenib	Dabrafenib	Trametinib	Trametinib + Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib	Nivolumab			Pembrolizumab
								Check Mate066	Check Mate037 ^b	Check Mate067	
Studie	OPTiM	MDX010-20	BRIM-3	BREAK-3	METRIC	COMBI-v	coBRIM	Check Mate066	Check Mate037 ^b	Check Mate067	KEYNOTE 002 ^c
Studienkomparator	GM-CSF ⁱ	gp100	Dacarbazin	Dacarbazin	Dacarbazin oder Paclitaxel	Vemurafenib	Vemurafenib + Placebo	Dacarbazin	Dacarbazin oder Carboplatin + Paclitaxel (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)	Nivolumab + Ipilimumab oder Ipilimumab	Paclitaxel + Carboplatin oder Paclitaxel oder Carboplatin oder Dacarbazin oder Temozolomid (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)

* Diese Studien werden nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

a: Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) der OPTiM-Studie

b: Einschluss von Patienten, die unter vorheriger Behandlung mit Ipilimumab oder einer vorherigen Therapie mit Ipilimumab und einem BRAF-Inhibitor (bei BRAF-Mutation-positiven Tumoren) eine Progression erlitten. Der Vergleichsarm erhielt eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

c: Einschluss von Patienten, die eine nachgewiesene Progression unter Ipilimumab erlitten, oder Patienten, die einen BRAF-Mutation-positiven Tumor aufwiesen und eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF- und / oder MEK-Inhibitor erhielten. Der Vergleichsarm erhielt eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

d: Darstellung der Verteilung der Stadien aus dem Studienarm mit der jeweiligen Intervention.

e: Vorbehandlung mit Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin, Carboplatin oder Interleukin-2 war erlaubt.

f: Patienten konnten vorherige Chemo- oder Interferon-Therapie erhalten haben, jedoch keinen BRAF / MEK-Inhibitor oder Ipilimumab.

g: Der Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie lag unter 1 %.

h: Einschluss von Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation. 20 Patienten wiesen keine V600E-Mutation auf; 19 Patienten hatten eine V600K- und ein Patient eine V600D-Mutation.

i: Für einen indirekten Vergleich infrage kommender Brückenkomparator

BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF+: BRAF-V600-Mutation-positiv; BRAFwt: BRAF-V600-wildtyp; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; ITT: intention to treat; LDH: Laktatdehydrogenase; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; ULN: Obergrenze des Normalwertes

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

Charakteristika der Studie / Studienpopulation	Talimogen laherparepvec ^a	Ipilimumab	Vemurafenib	Dabrafenib	Trametinib	Trametinib + Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib	Nivolumab			Pembrolizumab
Studie	OPTiM	MDX010-20	BRIM-3	BREAK-3	METRIC	COMBI-v	coBRIM	Check Mate066	Check Mate037 ^b	Check Mate067	KEYNOTE 002 ^c
Quellen: (Hodi et al. 2010, Chapman et al. 2011, Flaherty et al. 2012, Hauschild et al. 2012, Hauschild et al. 2014, McArthur et al. 2014, Amgen 2015a, Larkin et al. 2015, Ribas et al. 2015, Robert et al. 2015a, Robert et al. 2015b, Weber et al. 2015)											

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

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
OPTiM 005/05 (NCT00769704; EUCTR2008-006140-20-GB; 2008-006140-20)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Beginn: 04/2009 12 Monate (bis zu 18 Monate) Nachbeobachtung: 36 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Talimogen laherparepvec • GM-CSF
005/05-E ^b (NCT01368276; EUCTR2010-021070-11-GB; 2010-021070-11)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Beginn: 10/2010 12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Talimogen laherparepvec • GM-CSF
NCT02211131 (2014-001146-13)	nein	ja	laufend (Rekrutierung)	Beginn: 02/2015 24 Monate Nachbeobachtung: (geplant): 5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Talimogen laherparepvec, nachfolgend chirurgische Entfernung der Tumorerläsionen • Chirurgische Entfernung der Tumorerläsionen
NCT02263508 (EUCTR2014-000185-22-SE; 2014-000185-22)	nein	ja	laufend (Rekrutierung)	Beginn: 12/2014 24 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Talimogen laherparepvec + Pembrolizumab • Pembrolizumab
NCT01740297 (EUCTR2012-000307-32-DE; 2012-000307-32)	nein	ja	laufend	Beginn: 02/2013 24 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Talimogen laherparepvec + Ipilimumab • Ipilimumab
<p>a: Sponsor dieser Studie war BioVex Limited. b: Bei der Studie 005/05-E handelt es sich um eine Extensionsstudie der OPTiM-Studie. Die Patienten wurden entsprechend der Randomisierung der OPTiM-Studie weiterbehandelt. GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 27.04.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
005/05-E ^b (NCT01368276; 2010-021070-11)	Vergleichstherapie (GM-CSF) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02211131 (2014-001146-13)	Laufende Studie; Intervention (Talimogen laherparepvec + chirurgische Entfernung vs. chirurgische Entfernung) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02263508 (2014-000185-22, 2014-000185-22-SE)	Laufende Studie; Intervention (Talimogen laherparepvec + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT01740297 (2012-000307-32)	Laufende Studie; Intervention (Talimogen laherparepvec + Ipilimumab vs. Ipilimumab) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
<p>a: Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind in Abschnitt 4.2.2 erläutert. b: Bei der Studie 005/05-E handelt es sich um eine Extensionsstudie der OPTiM-Studie. Die Patienten wurden entsprechend der Randomisierung der OPTiM-Studie weiterbehandelt. Es handelt sich bei der Studie 005/05-E nicht um eine zulassungsbegründende Studie. GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; vs.: versus</p>	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

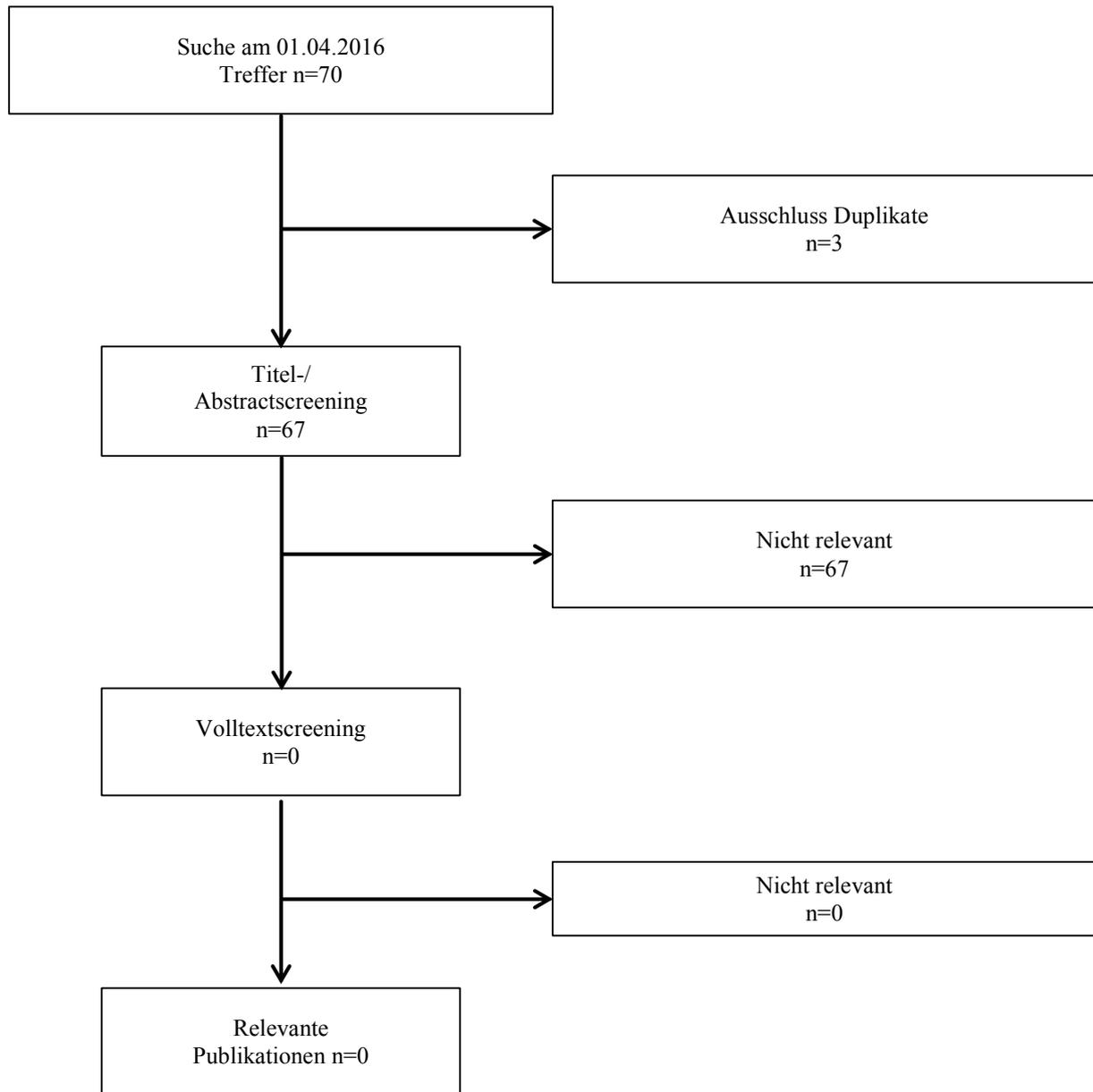


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde am 01.04.2016 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Insgesamt wurden 70 Treffer erzielt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=3) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 67 Treffer, unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-5 definierten

Einschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2), gesichtet. Es wurden schon bei der Sichtung von Titel und Abstract keine relevanten Primärpublikationen identifiziert.

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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.04.2016

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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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.

Tabelle 4-13: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
Zulassungsstudie (aktivkontrolliert)						
OPTiM	ja	ja ^d	nein	ja (Amgen 2014)	ja clinicaltrials.gov : NCT00769704 (BioVex Limited 2016b) clinicaltrialsregister.eu : 2008-006140-20 (BioVex Inc 2016b) ICTRP : NCT00769704 (BioVex Limited 2016a) EUCTR2008-006140-20-GB (BioVex Inc 2016a)	ja (Andtbacka et al. 2015, Harrington et al. 2015a, Kaufman et al. 2015)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sponsor dieser Studie war BioVex Limited.</p> <p>ggf.: gegebenenfalls; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; z. B.: zum Beispiel</p>						

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-E zu hinterlegen.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens wird die zulassungsrelevante OPTiM-Studie herangezogen, in der Talimogen laherparepvec mit der wissenschaftlich begründeten Vergleichstherapie GM-CSF verglichen wird.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung (Zielpopulation). Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung. Die Charakterisierung der Zielpopulation und Intervention erfolgt nachfolgend (vgl. Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16).

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ^a	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OPTiM ^a	RCT, offen, multizentrisch	Patienten ≥ 18 Jahre mit nicht resezierbarem malignen Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV	<p><u>OPTiM-Studie, Gesamtpopulation:</u></p> <p>Talimogen laherparepvec (n=295)</p> <p>GM-CSF (n=141)</p> <p><u>Zielpopulation^a (Stadium IIIB, IIIC, IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung):</u></p> <p>Talimogen laherparepvec (n=163)</p> <p>GM-CSF (n=86)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsdauer: 12 Monate (bis zu 18 Monate) • Nachbeobachtung: 36 Monate^b • Optionale Extension: Extensionsstudie 005/05-E^c 	<p><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p>64 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika, Kanada, Südafrika, dem Vereinigten Königreich Großbritannien</p> <p><u>Zeitraum der Durchführung:</u></p> <p>29.04.2009 (Einschluss des ersten Patienten) – 31.03.2014 (Datenschnitt der primären Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafte Ansprechrate <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zum Ansprechen • Zeit bis zum Therapieversagen • Gesamtansprechrate und Krankheitslast • Ansprechintervall • Sicherheitsrelevante Endpunkte <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität mittels FACT-BRM • Einfluss des Ansprechens und des dauerhaften Ansprechens auf das Gesamtüberleben • Einfluss des <i>BRAF</i>-Mutationsstatus auf die Behandlung

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ^a	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Für die Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec wurde die Zielpopulation gemäß Zulassung betrachtet. Diese Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.</p> <p>b: Beginnend ab dem Studieneinschluss.</p> <p>c: In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, die die maximale Anzahl an Dosen Talimogen laherparepvec oder GM-CSF in der OPTiM-Studie erhalten hatten oder bei denen nach Meinung des Prüfarztes eine weitere Behandlung gerechtfertigt war (z. B. Patienten, die keine klinisch relevante Krankheitsprogression aufwiesen) oder Patienten, die innerhalb von zwölf Monaten vom Behandlungsbeginn an neue Läsionen entwickelten und zuvor während der Studie als krankheitsfrei diagnostiziert wurden.</p> <p><i>BRAF</i>: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; <i>FACT-BRM</i>: Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier; ggf.: gegebenenfalls; <i>GM-CSF</i>: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; <i>RCT</i>: randomisierte kontrollierte Studie; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (Amgen 2014)</p>						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Talimogen laherparepvec	GM-CSF
OPTiM ^a	<p>Zyklus 1 (Zykluslänge 35 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10⁶ PFU/ml (bis zu 4 ml); intraläsionale Injektion an Tag 1 • 10⁸ PFU/ml; intraläsionale Injektion an Tag 22 <p>Alle weiteren Zyklen (Zykluslänge 28 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intraläsionale Injektion an Tag 1 und 15 (+/- 3 Tage) • Zu injizierende Menge richtete sich nach der Größe der zu injizierenden Läsion(en)^b 	<p>Alle Zyklen (Zykluslänge 28 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 125 µg/m²/Behandlungstag; s.c. an Tag 1 bis 14 • 14 Tage Behandlungspause von Tag 15 bis 28
<p>a: Für die Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec wurde die Zielpopulation gemäß Zulassung betrachtet. Diese Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.</p> <p>b: Zu injizierende Menge (jeweils bezogen auf den längsten Durchmesser der Läsion(en)): Bis zu 0,1 ml für Läsionen bis zu 0,5 cm; bis zu 0,5 ml für Läsionen von > 0,5 bis 1,5 cm; bis zu 1,0 ml für Läsionen > 1,5 bis 2,5 cm; bis zu 2,0 ml für Läsionen von > 2,5 bis 5 cm; bis zu 4,0 ml bei Läsionen > 5 cm. Die maximal zu injizierende Menge für jede Visite betrug 4 ml.</p> <p>µg: Mikrogramm; ggf.: gegebenenfalls; m²: Quadratmeter; cm: Zentimeter; etc.: et cetera; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PFU: Plaquebildende Einheiten; s.c.: subkutan; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (Amgen 2014)</p>		

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zielpopulation

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) (%)	Geschlecht w/m (%)	ECOG Performance-Status (0, 1, Nicht berichtet) (%) ^b	Ethnie 1 (%)	Ethnie 2 (%)	Krankheitsstadium (%)
OPTiM - Zielpopulation ^a							
Talimogen laherparepvec	163	MW (SD): 64,50 (13,99) < 55 J.: 22,7 ≥ 55 J.: 77,3 < 65 J.: 52,1 ≥ 65 J.: 47,9 < 75 J.: 71,8 ≥ 75 J.: 28,2	w: 43,6 m: 56,4	0: 73,6 1: 25,8 Nicht berichtet: 0,6	Weiß: 98,8 Schwarz: 0,0 Asiatisch: 0,0 Ureinwohner Hawaiis oder sonstige pazifische Insulaner: 0,6 Sonstige: 0,6	Hispanisch oder Lateinamerikanisch: 3,1 Weder Hispanisch noch Lateinamerikanisch: 96,3 Nicht berichtet: 0,6	IIB: 13,5 IIC: 40,5 IVM1a: 46,0
GM-CSF	86	MW (SD): 62,51 (14,65) < 55 J.: 26,7 ≥ 55 J.: 73,3 < 65 J.: 51,2 ≥ 65 J.: 48,8 < 75 J.: 77,9 ≥ 75 J.: 22,1	w: 45,3 m: 54,7	0: 62,8 1: 27,9 Nicht berichtet: 9,3	Weiß: 98,8 Schwarz: 1,2 Asiatisch: 0,0 Ureinwohner Hawaiis oder sonstige pazifische Insulaner: 0,0 Sonstige: 0,0	Hispanisch oder Lateinamerikanisch: 0,0 Weder Hispanisch noch Lateinamerikanisch: 98,8 Nicht berichtet: 1,2	IIB: 14,0 IIC: 36,0 IVM1a: 50,0

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

Studie Gruppe	N	Histogenetische Klassifikation des Melanoms zum Zeitpunkt der Diagnose	LDH-Wert (%) ^b	<i>BRAF</i> -Status (%) ^b	HSV-1-Status (%) ^b	Vorangegangene nicht-operative Prozeduren	Therapielinie (%)
OPTiM - Zielpopulation ^a							
Talimogen laherparepvec	163	Superfiziell spreitend: 22,7 Lentigo maligna: 3,1 Akrolentiginös: 6,7 Nodulär: 33,7 Desmoplastisch: 3,7 Nicht klassifizierbar: 28,2 Nicht berichtet: 1,8	\leq ULN: 94,5 $>$ ULN: 1,2 Unklar: 0,6 Nicht berichtet: 3,7	Mutiert: 16,6 Wildtyp: 14,7 Unklar: 3,7 Nicht bestimmt: 65,0	Negativ: 31,3 Positiv: 62,0 Unklar: 6,7	Ja: 63,8 Nein: 32,5 Unklar: 3,7	Erstlinie: 56,4 \geq Zweitlinie: 43,6
GM-CSF	86	Superfiziell spreitend: 27,9 Lentigo maligna: 3,5 Akrolentiginös: 5,8 Nodulär: 24,4 Desmoplastisch: 1,2 Nicht klassifizierbar: 25,6 Nicht berichtet: 11,6	\leq ULN: 87,2 $>$ ULN: 2,3 Unklar: 1,2 Nicht berichtet: 9,3	Mutiert: 16,3 Wildtyp: 16,3 Unklar: 5,8 Nicht bestimmt: 61,6	Negativ: 29,1 Positiv: 54,7 Unklar: 16,3	Ja: 59,3 Nein: 27,9 Unklar: 12,8	Erstlinie: 52,3 \geq Zweitlinie: 47,7
a: Für die Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec wurde die Zielpopulation gemäß Zulassung betrachtet. Diese Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre) mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung. b: Ausgangswert / Status zu Studienbeginn <i>BRAF</i> : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; HSV-1: Herpes simplex-Virus Typ 1; ITT: intention to treat; J.: Jahr; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Zielpopulation (ITT-Population der Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung); SD: Standardabweichung; ULN: Obergrenze des Normalwertes; w: weiblich Quelle: (Amgen 2016)							

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens wird die zulassungsrelevante, randomisierte Phase III-Studie OPTiM herangezogen.

Studienziel

Ziel der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der intraläsionalen Behandlung mit Talimogen laherparepvec im Vergleich zu s.c. angewendetem GM-CSF bei Patienten mit nicht resezierbarem Melanom der Stadien IIIB, IIIC und IV.

Gemäß der zentralen Zulassung durch die EU Kommission für Talimogen laherparepvec umfasst die für diese Nutzenbewertung relevante Zielpopulation der OPTiM-Studie erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Studiendesign und Studienpopulation

Bei der OPTiM-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Phase III-Studie (005/05).

In die Studie wurden Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, bei denen zu Studienbeginn eine histologisch gesicherte Diagnose eines nicht resezierbaren malignen Melanoms im Stadium IIIB, IIIC oder IV vorlag¹⁴. Die Patienten mussten messbare (mindestens eine Läsion ≥ 10 mm oder mehrere Läsionen mit insgesamt ≥ 10 mm) und injizierbare (direkt oder unter Ultraschallkontrolle) Läsionen aufweisen. Zudem mussten die Patienten u. a. folgende Einschlusskriterien erfüllen: LDH-Wert $\leq 1,5$ -fach der Obergrenze des Normalwertes; ECOG Performance-Status von 0 oder 1; Lebenserwartung von mindestens vier Monaten ab Randomisierung; adäquate Organfunktion innerhalb vier Wochen vor Randomisierung.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 2:1 in die Studienarme Talimogen laherparepvec und GM-CSF randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach bekannten prognostischen Faktoren, wie Ort des Rezidivs, Erkrankungsstadium, Anwesenheit von Lebermetastasen und vorherige nicht-chirurgische, außer adjuvante, Behandlung. Die ITT-Population umfasste insgesamt 436 Patienten. Davon wurden 295 Patienten zu Talimogen laherparepvec und 141 Patienten zu GM-CSF randomisiert. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (Patienten im Stadium IIIB, IIIC und

¹⁴ Die diese Nutzenbewertung betreffende Zielpopulation umfasst Patienten im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) umfasst 249 randomisierte Patienten. Von diesen wurden 163 Patienten mit Talimogen laherparepvec und 86 Patienten mit GM-CSF behandelt.

Intervention und Vergleichstherapie

Talimogen laherparepvec und GM-CSF wurden entsprechend den Angaben in Tabelle 4-15 angewendet. Die Patienten erhielten die jeweilige Behandlung bis zur Studienwoche 24 (auch bei Krankheitsprogression oder Auftreten neuer Läsionen), es sei denn, es wurde ein vollständiges Ansprechen erreicht oder eine andere Melanom-Behandlung war erforderlich (vgl. Abbildung 4-3). Nach 24 Wochen erhielten die Patienten weitere sechs Monate die entsprechende Studienmedikation, es sei denn, eine klinisch relevante Progression¹⁵ trat ein. War nach zwölf-monatiger Behandlung ein Tumoransprechen zu verzeichnen, konnte die Behandlung weitere sechs Monate (maximal 18 Monate) oder bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression fortgesetzt werden.

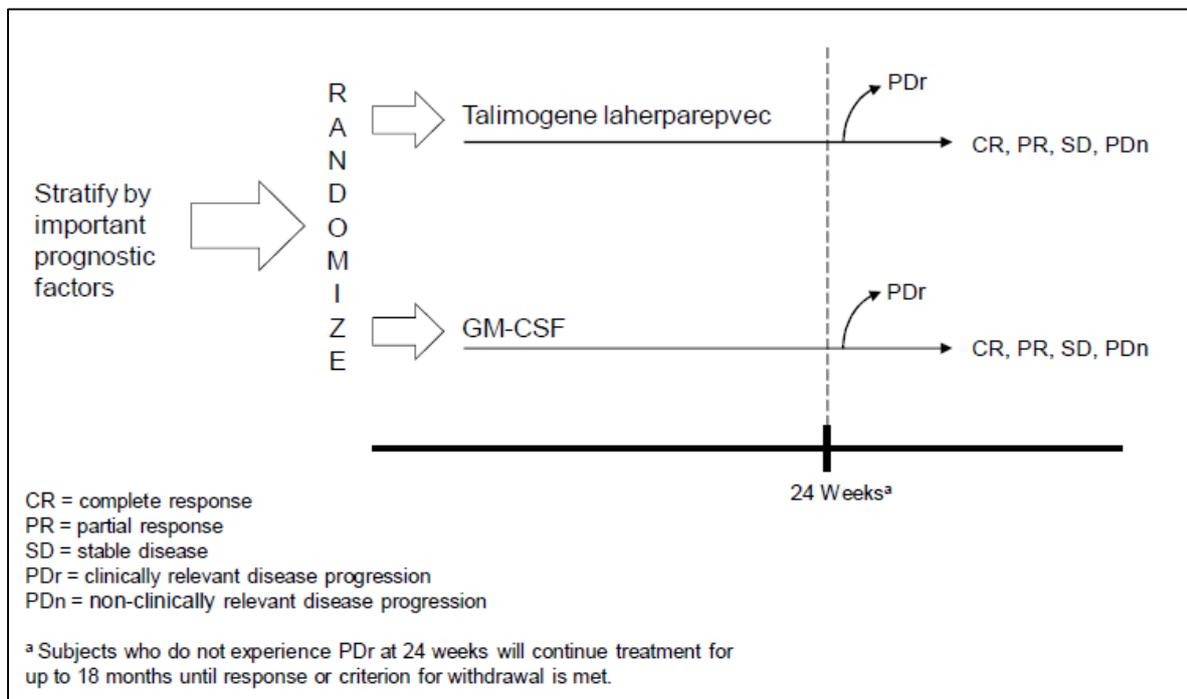


Abbildung 4-3: Design der OPTiM-Studie

Quelle: (Amgen 2014)

Patienten, welche die maximal zulässige Anzahl Talimogen laherparepvec-Injektionen erhalten bzw. GM-CSF-Zyklen durchlaufen hatten und entweder

¹⁵ Eine Progression war definiert als > 25 %-ige Vergrößerung der gemessenen Tumormasse (Summe der Produkte der perpendikulären Durchmesser aller Läsionen) zum Zeitpunkt der Messung im Vergleich zu Studienbeginn oder das Auftreten einer neuen Tumorkläsion seit der letzten Messung. Die klinisch relevante Progression war definiert als Progression, bei der eine Verschlechterung des Patientenzustandes festgestellt wurde und / oder der Patient nach Beurteilung des Prüfarztes eine alternative Therapie benötigte.

- nach Meinung des Prüfarztes eine weitere Behandlung benötigten oder
- 12 Monate nach Beginn der Behandlung neue Läsionen entwickelten, nachdem sie vorher in der OPTiM-Studie als krankheitsfrei diagnostiziert wurden,

konnten an der nachfolgenden Extensionsstudie 005/05-E teilnehmen. In der Extensionsstudie wurden das Tumoransprechen und die Sicherheit weiter untersucht. Patienten, welche die Extensionsstudie abbrachen, wurden bezüglich ihres Überlebens analog zu den entsprechenden Vorgaben der OPTiM-Studie nachverfolgt. Die Behandlung wurde gemäß der Randomisierung fortgesetzt, wobei ein Cross-over nicht erlaubt war.

Endpunkte

Das Ansprechen wurde zu Beginn jedes Behandlungszyklus anhand modifizierter WHO-Kriterien (Bestimmung der Läsionsgröße anhand der Summe der Produkte der längsten perpendikulären Durchmesser aller Läsionen) (WHO 1979) klinisch erfasst. Bei klinischer Annahme eines Ansprechens musste dieses, wenn zur Beurteilung der Erkrankung erforderlich (z. B. bei viszeraler Metastasierung), innerhalb einer Woche durch bildgebende und andere geeignete Verfahren bestätigt werden (Amgen 2013d). Eine vollständige Auflistung der Endpunkte der OPTiM-Studie befindet sich in Tabelle 4-14.

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der OPTiM-Studie war das Erreichen einer statistisch signifikanten Verbesserung der dauerhaften Ansprechrate unter Talimogen laherparepvec im Vergleich zu einer Behandlung mit GM-CSF. Die dauerhafte Ansprechrate (DRR) war definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, der ein Tumoransprechen (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) zeigte, das innerhalb von zwölf Monaten nach der Randomisierung begann und mindestens sechs Monate kontinuierlich anhielt.

Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum Therapieversagen, Gesamtansprechrate und Krankheitslast sowie Ansprechintervall.

Die Sicherheit der Therapien wurde basierend auf dokumentierten Ereignissen, körperlichen Untersuchungen und Laborparametern untersucht.

Explorative Endpunkte

Zur Messung der Lebensqualität wurde der FACT-BRM-Fragebogen verwendet. Des Weiteren wurden der Einfluss des Ansprechens und des dauerhaften Ansprechens auf das Gesamtüberleben und der Einfluss des *BRAF*-Mutationsstatus auf die Behandlung untersucht.

Statistische Methoden

Die Analyse des primären Endpunkts dauerhafte Ansprechrate wurde basierend auf dem ITT-Analyse-Set durchgeführt. Dieses umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden. Ein

unabhängiges und verblindetes EAC bestätigte das Tumoransprechen nach erster Beurteilung durch den Prüfarzt. Um zu überprüfen, ob sich die dauerhafte Ansprechrates unter Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF verbessert hat, wurde ein zweiseitiger nicht-adjustierter exakter Test nach Fisher verwendet.

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben sollte nur analysiert werden, sofern bezüglich der dauerhaften Ansprechrates ein statistisch signifikanter Unterschied erzielt wurde. Die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum Therapieversagen, Dauer des Ansprechens und Ansprechintervall wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode und eines Log-Rank-Tests untersucht. Alle sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

Weitere Angaben zum Studiendesign sind in Anhang 4-E dargestellt.

Auswertung der Endpunkte im vorliegenden Dossier

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Darstellung der Endpunkte gemäß der Zulassungsbegründenden Population (Zielpopulation, Stadium IIB, IIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung). Hierzu wurde die Zielpopulation post-hoc berechnet (vgl. Abschnitt 4.2.5.1)

Die Ergebnisse der Endpunkte werden gemäß der beschriebenen Operationalisierung dargestellt und in Abschnitt 4.3.1.3 abgebildet.

Verlaufsbeobachtungen

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM wurden tabellarisch die Anzahl der analysierten Patienten, Mittelwerte mit Standardabweichung zu Studienbeginn und bis Zyklus 5 dargestellt sowie für Zyklus 3 und 5 die Veränderung zu Studienbeginn pro Behandlungsgruppe deskriptiv dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Patienten mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch Odds Ratio, relatives Risiko und absolute Risikoreduktion mit jeweiligem Konfidenzintervall beschrieben.

Time to Event-Endpunkte

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden tabellarisch die Anzahl und der Anteil an Patienten mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben. Der Behandlungseffekt wird als Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Zusätzlich wurde eine Kaplan-Meier-Kurve abgebildet sowie die Anzahl der Patienten unter Risiko dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der OPTiM-Studie auf den deutschen Versorgungskontext zu prüfen, wurden die Patientencharakteristika der OPTiM-Studie

(vgl. Tabelle 4-16) mit Daten des entsprechenden Patientenkollektivs in Deutschland verglichen. Hierfür wurden die bereits in der Dossiervorlage genannten relevanten Kriterien Geschlecht und Alter (vgl. Abschnitt 4.2.5) herangezogen. Weiterhin wurde das Kriterium Ethnie verwendet.

Nach aktuellsten Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) (RKI 2015) und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (Klug SJ et al. 2012) ist bei Melanompatienten von einer Gleichverteilung bezüglich des Kriteriums Geschlecht auszugehen. Auch in der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) ist eine annähernde Gleichverteilung gegeben. Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2012 laut RKI bei 59 Jahren für Frauen bzw. bei 67 Jahren für Männer (RKI 2015). Bezüglich des Kriteriums Alter ist die Zielpopulation der OPTiM-Studie somit vergleichbar mit deutschen Melanom-Patienten.

Da in die OPTiM-Studie zum allergrößten Teil (Anteil in der Zielpopulation: 98,8 %) kaukasische Patienten eingeschlossen wurden, ist bezüglich des Kriteriums Ethnie von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Talimogen laherparepvec wurde in der OPTiM-Studie entsprechend der in Deutschland zugelassenen Dosierung angewendet (Amgen 2015a). Es liegen keine Hinweise vor, die auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen.

Zusammenfassend ist basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten bezüglich relevanter Patientencharakteristika von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
OPTiM	ja	ja	nein	nein ^a	ja	ja	niedrig

a: Endpunkte zum Ansprechen wurden von einem unabhängigen, verblindeten EAC verifiziert.
EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der OPTiM-Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines telefonisch erreichbaren Sprachdialogsystems (IVRS) erzeugt.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Patient und behandelnde Personen waren über die Studienmedikation informiert. Die im Dossier dargestellten Endpunkte zum Ansprechen (dauerhafte Ansprechrate und Gesamtansprechrate) wurden durch ein unabhängiges, verblindetes EAC überprüft.

Auf Studienebene ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss wurde in der Studie transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der Studienbericht und das Studienprotokoll stimmen in Bezug auf die definierten Endpunkte und berichteten Ergebnisse überein.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Methodik zur Analyse der Endpunkte ist im Studienbericht, Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan der OPTiM-Studie beschrieben. Die Datenauswertung erfolgte nach adäquaten statistischen Methoden.

Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 4-18: Matrix der Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Lebensqualität	Nebenwirkungen
	Gesamtüberleben	DRR	ORR	FACT-BRM	Sicherheit
OPTiM	ja	ja	ja	ja	ja

DRR: dauerhafte Ansprechrates; FACT-BRM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier; ORR: Gesamtansprechrates

4.3.1.3.1 Endpunkt - 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 sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die

Meta-Analysen 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). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben - RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
OPTiM	Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Erhebung / Datenanalyse: <ul style="list-style-type: none"> Die Analyse des Gesamtüberlebens basierte auf der ITT-Population. Es erfolgte eine Zensierung von Patienten, deren Versterben bzw. Überleben unklar war. Beim Fehlen der Informationen bezüglich des Überlebens wurde das Gesamtüberleben zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient noch nachweislich gelebt hat (bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung, wenn bereits nach der Randomisierung keine Daten bezüglich des Überlebens eines Patienten vorlagen), zensiert.
bzw.: beziehungsweise; ITT: intention to treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPTiM	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quellen: (Amgen 2013d, Amgen 2013b, Amgen 2014)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Ereignis Tod jeglicher Ursache kann objektiv beurteilt werden. Daher hat das offene Studiendesign keine verzerrende Wirkung auf den untersuchten Endpunkt Gesamtüberleben.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben zugunsten von Talimogen laherparepvec verzerrt sind.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

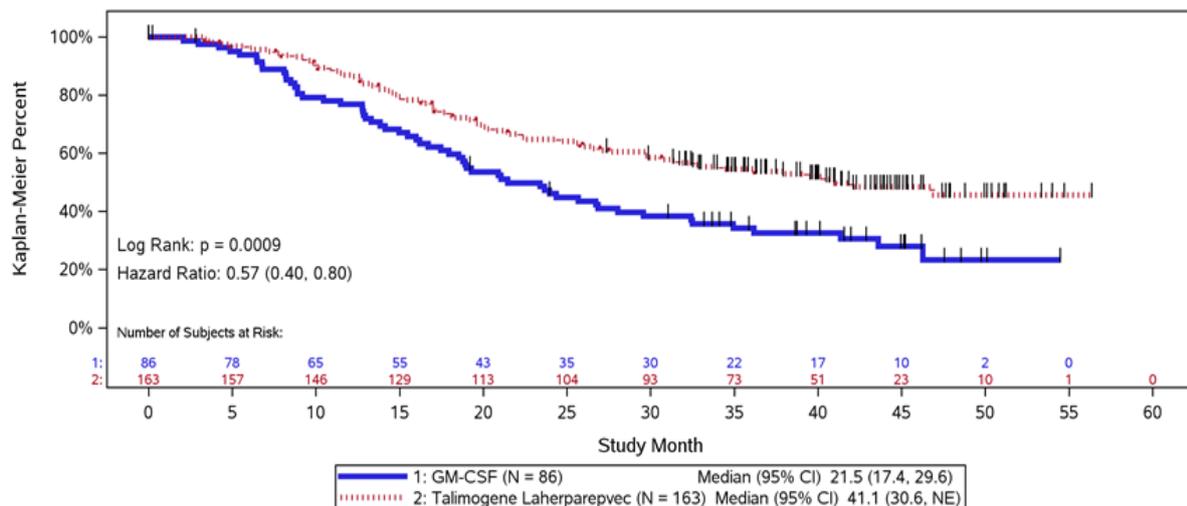
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Talimogen laherparepvec											Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF		
					GM-CSF					Hazard Ratio^c			
N	n (%)	n (zensiert) (%)^a	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median)^b	[95 %-KI]	N	n (%)	n (zensiert) (%)^a	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median)^b	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	p-Wert^d	
163	80 (49,1)	83 (50,9)	41,1	[30,6; n. b.]	86	57 (66,3)	29 (33,7)	21,5	[17,4; 29,6]	0,57	[0,40; 0,80]	0,0009	
Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)													
a: Patienten, deren Versterben nicht berichtet wurde, werden als zensiert aufgeführt.													
b: Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens basierte auf einem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test und nicht-stratifizierten Hazard Ratio.													
c: Das Hazard Ratio basiert auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Das 95 %-KI basiert auf dem Cox-Regressions-Modell. Ein Hazard Ratio < 1,0 zeigt eine geringere durchschnittliche Todesrate und ein längeres Gesamtüberleben für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.													
d: Der p-Wert basiert auf einem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test.													
GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; ITT: intention to treat; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar; Pt Est: Punktschätzer; vs.: versus													
Quelle: (Amgen 2016)													

Zum Zeitpunkt der Erhebung (Data-Cut-off: 31.03.2014) des Gesamtüberlebens waren 49,1 % der Patienten unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec verstorben (vgl. Tabelle 4-21). Patienten, die mit Talimogen laherparepvec behandelt wurden, erreichten ein medianes Überleben von 41,1 Monaten, während unter der Behandlung mit GM-CSF Patienten im Median nur 21,5 Monate überlebten. Talimogen laherparepvec erhöhte im Vergleich zu GM-CSF die Überlebenschancen um 43 % (Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80]; p-Wert = 0,0009).



Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)

Zensierte Patienten sind durch einen vertikalen Strich (|) gekennzeichnet. Patienten, deren Versterben nicht berichtet wurde, werden als zensiert aufgeführt. Ein Monat entspricht 365,25/12 Tage.

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

Quelle: (Amgen 2016)

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in Abbildung 4-4 dargestellt. Der Verlauf der Kurven zeigt mit fortschreitender Zeit einen deutlichen Behandlungseffekt von Talimogen laherparepvec auf.

Gesamtüberleben weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

In Tabelle 4-22 werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für vergleichbare Therapieoptionen im Anwendungsgebiet berichtet¹⁶.

¹⁶ Diese Studien werden nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Es ist zu beachten, dass die Studienpopulationen, auf die sich diese Ergebnisse beziehen, Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsstadiums, des *BRAF*-Mutationsstatus sowie der Vorbehandlung aufweisen (vgl. Abschnitt 4.2.5.6, Tabelle 4-9).

Talimogen laherparepvec ist im Vergleich zu anderen Melanom-Therapien speziell in den frühen metastasierten Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung zugelassen. Um den Behandlungseffekt von Talimogen laherparepvec in Relation zu setzen, werden nachfolgend Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die verfügbaren weiteren Therapien dargestellt (vgl. Tabelle 4-22).

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

Tabelle 4-22: Gesamtüberleben weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

	Ipilimumab	Vemurafenib^a	Dabrafenib^b	Trametinib	Trametinib + Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib	Nivolumab			Pembrolizumab
Studiename	MDX010-20	BRIM-3	BREAK-3	METRIC	COMBI-v	coBRIM	CheckMate 066	CheckMate 037	CheckMate 067	KEYNOTE-002
Studienkomparator	gp100	Dacarbazin	Dacarbazin	Dacarbazin oder Paclitaxel	Vemurafenib	Vemurafenib + Placebo	Dacarbazin	Dacarbazin oder Carboplatin + Paclitaxel (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)	Nivolumab + Ipilimumab oder Ipilimumab	Paclitaxel + Carboplatin oder Paclitaxel oder Carboplatin oder Dacarbazin oder Temozolomid (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)
Anzahl Patienten im Behandlungsarm	137	337	187	214	352	247	210	272	316	180
Stadium IIIB/Cn (%)	1 (0,7) ^c	20 (6) ^d	6 (3) ^c	10 (5) ^d	14 (4) ^e	21 (9) ^d				1 (< 1) ^e
Stadium IVM1an (%)	14 (10,2)	34 (10)	23 (12)	24 (11)	55 (16)	40 (16)	82 (39,0) ^e	Keine Angabe ^f	132 (41,8) ^e	9 (5)
Stadium IVM1bn (%)	22 (16,1)	62 (18)	34 (18)	35 (16)	61 (17)	40 (16)				22 (12)
Stadium IVM1cn (%)	100 (73,0)	221 (66)	124 (66)	144 (67)	221 (63)	146 (59)	128 (61,0)	203 (75)	184 (58,2)	148 (82)

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

	Ipilimumab	Vemurafenib^a	Dabrafenib^b	Trametinib	Trametinib + Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib	Nivolumab		Pembrolizumab	
Gesamtüberleben										
Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median) [95 %-KI]	10,1 [8,0; 13,8]	13,6 [12,0; 15,2]	20,0 [16,8; 24,4]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	Nicht erreicht	Nicht erreicht	- ^g	- ^g	Nicht erreicht ^h
Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert	0,66 [0,51; 0,87]; 0,003	0,70 [0,57; 0,87]; 0,0008	0,77 [0,52; 1,13]	0,54 [0,32; 0,92]; 0,01	0,69 [0,53; 0,89]; 0,005	0,65 [0,42; 1,00]; 0,046	0,42 [0,25; 0,73]; < 0,001	-	-	-
1-Jahres-Überlebensrate (%)	45,6	56 [50; 61]	Keine Angabe	Keine Angabe	72 [67; 77]	-	72,9 [65,5; 78,9]	-	-	-
<p>a: Data-Cut-off für die Erhebung des Gesamtüberlebens: 01.02.2012. Die Daten wurden der Publikation McArthur et al. entnommen (McArthur et al. 2014). b: Die Daten zum Gesamtüberleben wurden der Publikation Hauschild et al. entnommen (Hauschild et al. 2014). c: Umfasst das Stadium M0 d: Umfasst nur das Stadium IIC e: Zusammenfassung der Stadien M0, M1a und M1b f: Von den Patienten befanden sich 261 (96 %) im Erkrankungsstadium IV. g: Daten für das Gesamtüberleben liegen noch nicht vor. h: Data-Cut-off für die Erhebung des Gesamtüberlebens: 12.05.2014. KI: Konfidenzintervall</p> <p>Quellen: (Hodi et al. 2010, Chapman et al. 2011, Flaherty et al. 2012, Hauschild et al. 2012, Hauschild et al. 2014, Larkin et al. 2014, McArthur et al. 2014, Larkin et al. 2015, Ribas et al. 2015, Robert et al. 2015a, Robert et al. 2015b, Weber et al. 2015)</p>										

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

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.

4.3.1.3.1.2 Dauerhafte Ansprechrate - RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von dauerhafte Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
OPTiM	<p>Die dauerhafte Ansprechrate (DRR) war definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, der ein Tumorsprechen (vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) zeigte, das innerhalb von zwölf Monaten nach der Randomisierung begann und mindestens sechs Monate kontinuierlich anhielt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Verschwinden sämtlicher klinischer Nachweise eines seit Studienbeginn bestehenden oder eines seit Studienbeginn neu aufgetretenen Tumors. Verbleibende kutane oder subkutane Massen durften nachweislich (Biopsie) kein Tumorgewebe mehr enthalten. • PR: Reduktion der Tumormasse (Summe der Produkte der perpendikulären Durchmesser aller Läsionen) um mindestens 50 % zum Zeitpunkt der Messung im Vergleich zu Studienbeginn. Entsprechendes galt für seit Studienbeginn neu aufgetretene Tumoren im Vergleich zur ersten dokumentierten Messung. <p>Erhebung / Datenanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt. Bei dem Bestehen eines CR oder PR erfolgte die Bestätigung durch ein verblindetes EAC.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Messung und Bewertung des Tumoransprechens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Läsionen wurden unter Verwendung eines Lineals, Messschiebers und / oder bildgebender Verfahren gemessen. ○ Die Ansprechrate wurde anhand modifizierter WHO-Kriterien bewertet.
CR: vollständiges Ansprechen; DRR: dauerhafte Ansprechrate; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; PR: partielles Ansprechen; WHO: World Health Organization	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhafte Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPTiM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quellen: (Amgen 2013d, Amgen 2013b, Amgen 2014)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Beurteilung des Ansprechstatus erfolgte durch den Prüfarzt und die Bestätigung der Ergebnisse verblindet durch ein unabhängiges EAC. Die Übereinstimmung der Beurteilung zwischen dem Prüfarzt und dem EAC wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Ergebnisse zeigen eine Übereinstimmung. Daher wird nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Es wird davon ausgegangen, dass die Darstellung der Ergebnisse der OPTiM-Studie nicht von deren Ausprägung abhängig gewesen ist.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhafte Ansprechrate insgesamt als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für dauerhafte Ansprechraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Nach Bewertung des EAC										
Dauerhafte Ansprechraten (DRR: CR ≥ 6 Monate oder PR ≥ 6 Monate)										
163	41 (25,2)	86	1 (1,2)	28,6	[3,9; 211,5]	21,6	[3,0; 154,6]	24,0	[17,0; 31,0]	< 0,0001
Nach Bewertung des Prüfarztes										
Dauerhafte Ansprechraten (DRR: CR ≥ 6 Monate oder PR ≥ 6 Monate)										
163	47 (28,8)	86	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	28,8	[20,3; 36,5]	< 0,0001
Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)										
a: Bestimmung mittels logistischem Regressionsmodell (Logit-Funktion). Ein Odds Ratio > 1,0 zeigt eine höhere DRR für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.										
b: Ein relatives Risiko > 1,0 zeigt eine höhere DRR für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.										
c: Eine absolute Risikoreduktion > 0,0 entspricht einer höheren DRR für Talimogen laherparepvec.										
d: Bestimmung mittels Fishers Exaktem Test. Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion).										
CR: vollständiges Ansprechen; DRR: dauerhafte Ansprechraten; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; n. b.: nicht bestimmbar; Pt Est: Punktschätzer; PR: partielles Ansprechen; vs.: versus										
Quelle: (Amgen 2016)										

Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec erreichten 25,2 % der Patienten ein dauerhaftes Ansprechen von mehr als sechs Monaten, während nur 1,2 % der Patienten unter Behandlung mit GM-CSF ein dauerhaftes Ansprechen erreichten (vgl. Tabelle 4-25). Damit wurde mit Talimogen laherparepvec eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften Ansprechens um 24,0 % (p-Wert < 0,0001) nach Beurteilung durch das EAC erreicht (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5]).

Insgesamt wiesen 13,5 % der Patienten, die mit Talimogen laherparepvec behandelt wurden, ein vollständiges und 11,7 % der Patienten ein partielles Ansprechen, welche länger als sechs Monate anhielten, auf. Sowohl für das vollständige Ansprechen als auch für das partielle Ansprechen (Odds Ratio 11,2; 95 %-KI [1,5; 85,3]) wurde eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec erzielt (p-Wert < 0,0001 bzw. p-Wert = 0,0026).

Die Bewertung durch den Prüfarzt für den Endpunkt dauerhafte Ansprechrate wird durch die Bewertung des EAC bestätigt. Nach Bewertung durch den Prüfarzt zeigte kein Patient unter Behandlung mit GM-CSF ein dauerhaftes Ansprechen, wohingegen unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec 28,8 % der Patienten ein dauerhaftes Ansprechen aufwiesen. Zusammenfassend konnte somit eine statistisch signifikante Verbesserung um 28,8 % (p-Wert < 0,0001) erreicht werden (Amgen 2016).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.3 Gesamtansprechrates - RCT

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 Gesamtansprechrates

Studie	Operationalisierung
OPTiM	<p>Die Gesamtansprechrates (ORR) war definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, der ein Tumoransprechen (vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) zeigte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Verschwinden sämtlicher klinischer Nachweise eines seit Studienbeginn bestehenden oder eines seit Studienbeginn neu aufgetretenen Tumors. Verbleibende kutane oder subkutane Massen durften nachweislich (Biopsie) kein Tumorgewebe mehr enthalten. • PR: Reduktion der gemessenen Tumormasse (Summe der Produkte der perpendicularen Durchmesser aller Läsionen) um mindestens 50 % zum Zeitpunkt der Messung im Vergleich zu Studienbeginn. Entsprechendes galt für seit Studienbeginn neu aufgetretene Tumoren im Vergleich zur ersten dokumentierten Messung. <p>Datenanalyse / Erhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt. Bei dem Bestehen eines CR oder PR erfolgte die Bestätigung durch ein verblindetes EAC. • Messung und Bewertung des Tumoransprechens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Läsionen wurden unter Verwendung eines Lineals, Messschiebers und / oder bildgebender Verfahren gemessen. ○ Die Ansprechrates wurde anhand modifizierter WHO-Kriterien bewertet.
<p>CR: vollständiges Ansprechen; ORR: Gesamtansprechrates; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; PR: partielles Ansprechen; WHO: World Health Organization</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechrates in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPTiM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quellen: (Amgen 2013d, Amgen 2013b, Amgen 2014)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt und die Bestätigung der Ergebnisse verblindet durch ein unabhängiges EAC. Die Übereinstimmung der Beurteilung zwischen dem Prüfarzt und dem EAC wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht (vgl. Abschnitt 4.2.5.4). Die Ergebnisse zeigen eine Übereinstimmung. Daher wird nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab des Weiteren keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren. Es wird davon ausgegangen, dass die Darstellung der Ergebnisse der OPTiM-Studie nicht von der Ausprägung dieser abhängig gewesen ist.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtansprechrates insgesamt als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		p-Wert ^d
N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	
Nach Bewertung des EAC										
<i>Gesamtansprechrates (ORR: CR oder PR)</i>										
163	66 (40,5)	86	2 (2,3)	28,6	[6,8; 120,2]	17,4	[4,4; 69,4]	38,2	[28,2; 46,4]	< 0,0001
<i>Vollständiges Ansprechen (CR)</i>										
163	27 (16,6)	86	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	16,6	[10,9; 22,3]	< 0,0001
<i>Partielles Ansprechen (PR)</i>										
163	39 (23,9)	86	2 (2,3)	13,2	[3,1; 56,2]	10,3	[2,5; 41,6]	21,6	[14,3; 28,9]	< 0,0001
Nach Bewertung des Prüfarztes										
<i>Gesamtansprechrates (ORR: CR oder PR)</i>										
163	73 (44,8)	86	4 (4,7)	16,6	[5,8; 47,5]	9,6	[3,6; 25,5]	40,1	[29,4; 48,7]	< 0,0001
<i>Vollständiges Ansprechen (CR)</i>										
163	40 (24,5)	86	1 (1,2)	27,6	[3,7; 204,8]	21,1	[3,0; 150,9]	23,4	[16,4; 30,4]	< 0,0001
<i>Partielles Ansprechen (PR)</i>										
163	33 (20,2)	86	3 (3,5)	7,0	[2,1; 23,6]	5,8	[1,8; 18,4]	16,8	[9,5; 24,0]	< 0,0001

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

Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		p-Wert ^d
N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	
Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)										
a: Ein Odds Ratio > 1,0 zeigt eine höhere ORR für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.										
b: Ein relatives Risiko > 1,0 zeigt eine höhere ORR für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.										
c: Eine absolute Risikoreduktion > 0,0 entspricht einer höheren ORR für Talimogen laherparepvec.										
d: Bestimmung mittels Fishers Exaktem Test. Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion).										
CR: vollständiges Ansprechen; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Gesamtansprechrage; PR: partielles Ansprechen; Pt Est: Punktschätzer; vs.: versus										
Quelle: (Amgen 2016)										

Basierend auf der Bewertung durch das EAC zeigten 40,5 % der Patienten ein Ansprechen unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec, wohingegen nur 2,3 % der Patienten unter der Behandlung mit GM-CSF ein Ansprechen erzielten (vgl. Tabelle 4-28). Es konnte damit eine statistisch signifikante Verbesserung um 38,2 % (p-Wert < 0,0001) zugunsten von Talimogen laherparepvec erreicht werden (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2]).

Ein vollständiges Ansprechen erzielten 16,6 % und ein partielles Ansprechen 23,9 % der Patienten, die mit Talimogen laherparepvec behandelt wurden. Beide Patienten (2,3 %), die unter der Behandlung mit GM-CSF ein Ansprechen zeigten, wiesen nur ein partielles Ansprechen auf. Für das vollständige Ansprechen und das partielles Ansprechen (Odds Ratio 13,2; 95 %-KI [3,1; 56,2]) konnte eine statistisch signifikante Verbesserung (p-Wert jeweils < 0,0001) unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec erreicht werden.

Die Bewertung für den Endpunkt Gesamtansprechrate durch den Prüfarzt, mit einer statistisch signifikanten Verbesserung von 40,1 % (p-Wert < 0,0001) unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec gegenüber GM-CSF, wurde durch das EAC bestätigt. Es wiesen 44,8 % der Patienten ein Ansprechen unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec nach der Bewertung durch den Prüfarzt auf, wohingegen nur 4,7 % der Patienten unter GM-CSF dieses erreichten (Odds Ratio 16,6; 95 %-KI [5,8; 47,5]). Von den Patienten, die mit Talimogen laherparepvec behandelt wurden, erreichten 24,5 % ein vollständiges und 20,2 % ein partielles Ansprechen. Sowohl im vollständigen als auch im partiellen Ansprechen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant (p-Wert jeweils < 0,0001).

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse zur Konkordanz der Bewertung zwischen EAC und Prüfarzt zeigte eine Übereinstimmung (Kappa-Koeffizient 0,83; 95 %-KI [0,76; 0,91]), vgl. Tabelle 4-29 (Grouven et al. 2007). Patienten, die entweder ein vollständiges oder ein partielles Ansprechen aufwiesen, werden als Ansprecher aufgeführt. Das EAC bewertete 68 Patienten als Patienten mit Ansprechen und durch den Prüfarzt wurden 77 Patienten als Patienten mit Ansprechen bewertet. Insgesamt stimmten die Bewertungen zwischen EAC und Prüfarzt bei 64 Patienten, die entweder ein vollständiges oder ein partielles Ansprechen zeigten, überein.

Tabelle 4-29: Übereinstimmungsmatrix für Gesamtansprechrates - Beurteilung nach Prüfarzt und nach EAC

	Gesamtansprechrates nach Bewertung des Prüfarztes		
	Patienten mit Ansprechen n (%)	Patienten ohne Ansprechen n (%)	Gesamt
Gesamtansprechrates nach Bewertung des EAC			
Patienten mit Ansprechen - n (%)	64 (25,7)	4 (1,6)	68 (27,3)
Patienten ohne Ansprechen - n (%)	13 (5,2)	168 (67,5)	181 (72,7)
Gesamt - n (%)	77 (30,9)	172 (69,1)	249 (100,0)
Kappa-Koeffizient [95 %-KI]			0,83 [0,76; 0,91]
Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)			
Patienten, die nicht durch das EAC bewertet wurden, werden als Patienten ohne Ansprechen aufgeführt.			
EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten			
Quelle: (Amgen 2016)			

Gesamtansprechrates weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

In Tabelle 4-30 sind die Gesamtansprechrates für die weiteren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet dargestellt. Es ist zu beachten, dass die Studienpopulationen, auf die sich diese Ergebnisse beziehen, Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsstadiums, des *BRAF*-Mutationsstatus sowie der Vorbehandlung aufweisen (vgl. Abschnitt 4.2.5.6, Tabelle 4-9)¹⁷.

Talimogen laherparepvec ist im Vergleich zu anderen Melanom-Therapien speziell in den frühen metastasierten Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung zugelassen. Um den Behandlungseffekt von Talimogen laherparepvec in Relation zu setzen, werden nachfolgend Ergebnisse zur Gesamtansprechrates für verfügbare Therapien im Anwendungsgebiet dargestellt (vgl. Tabelle 4-30).

¹⁷ Diese Studien werden nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-30: Gesamtansprechrate weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

	Ipilimumab	Vemurafenib^a	Dabrafenib^b	Trametinib	Trametinib + Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib	Nivolumab			Pembrolizumab
Studiename	MDX010-20	BRIM-3	BREAK-3	METRIC	COMBI-v	coBRIM	CheckMate 066	CheckMate 037	CheckMate 067	KEYNOTE-002 ^c
Studienkomparator	gp100	Dacarbazin	Dacarbazin	Dacarbazin oder Paclitaxel	Vemurafenib	Vemurafenib + Placebo	Dacarbazin	Dacarbazin oder Carboplatin + Paclitaxel (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)	Nivolumab + Ipilimumab oder Ipilimumab	Paclitaxel + Carboplatin oder Paclitaxel oder Carboplatin oder Dacarbazin oder Temozolomid (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)
Anzahl Patienten im Behandlungsarm	137	337	187	214	352	247	210	272	316	180
Stadium IIIB/Cn (%)	1 (0,7) ^d	20 (6) ^e	6 (3) ^d	10 (5) ^e	14 (4) ^d	21 (9) ^e				1 (< 1) ^d
Stadium IVM1an (%)	14 (10,2)	34 (10)	23 (12)	24 (11)	55 (16)	40 (16)	82 (39,0) ^f	Keine Angabe ^g	132 (41,8) ^f	9 (5)
Stadium IVM1bn (%)	22 (16,1)	62 (18)	34 (18)	35 (16)	61 (17)	40 (16)				22 (12)
Stadium IVM1cn (%)	100 (73,0)	221 (66)	124 (66)	144 (67)	221 (63)	146 (59)	128 (61,0)	203 (75)	184 (58,2)	148 (82)

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

	Ipilimumab	Vemurafenib^a	Dabrafenib^b	Trametinib	Trametinib + Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib	Nivolumab	Pembrolizumab		
Gesamtansprechrare										
Patienten mit Ansprechen n (%) [95 %-KI]	(10,9) [6,3; 17,4]	106 (48) [42; 55]	<u>Nach Prüfarzt:</u> 99 (53) [45,5; 60,3] <u>Nach IRC:</u> 93 (50) [42,4; 57,1]	47 (22) [17; 28]	226 (64) [59,1; 69,4]	167 (68) [61; 73]	84 (40) [33,3; 47,0]	38 (31,7) [23,5;40,8]	138 (43,7) [38,1; 49,3]	<u>Nach ICR:</u> 38 (21) [15; 28]
Vollständiges Ansprechen										
Patienten mit CR n (%)	2 (1,5)	2	<u>Nach Prüfarzt:</u> 6 (3) <u>Nach IRC:</u> 6 (3)	4 (2)	47 (13)	25 (10)	16 (7,6)	4 (3,3)	28 (8,9)	4 (2)
Partielles Ansprechen										
Patienten mit PR n (%)	13 (9,5)	104	<u>Nach Prüfarzt:</u> 93 (50) <u>Nach IRC:</u> 87 (47)	43 (20)	179 (51)	142 (57)	68 (32,4)	34 (28,3)	110 (34,8)	34 (19)
<p>a: Data-Cut-off für die Erhebung des Ansprechens: 30.12.2010. b: Erhebung durch den Prüfarzt und ein independent review committee (IRC). c: Erhebung durch ein independent central review (ICR). d: Umfasst Patienten im Stadium M0 e: Umfasst nur Patienten im Stadium IIIC f: Umfasst die Stadien M0, M1a und M1b g: Von den Patienten befanden sich 261 (96 %) im Erkrankungsstadium IV (M1c: 203 (75 %)).</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen; ICR: independent central review; IRC: independent review committee; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrare; PR: partielles Ansprechen Quellen: (Hodi et al. 2010, Chapman et al. 2011, Flaherty et al. 2012, Hauschild et al. 2012, Hauschild et al. 2014, Larkin et al. 2014, Larkin et al. 2015, Ribas et al. 2015, Robert et al. 2015a, Robert et al. 2015b, Weber et al. 2015)</p>										

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM - RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels FACT-BRM

Studie	Operationalisierung
OPTiM	Erhebung / Datenanalyse: <ul style="list-style-type: none"> • Der FACT-BRM-Fragebogen besteht aus vier Subskalen für körperliches, funktionelles, soziales/familiäres und emotionales Wohlbefinden sowie zwei weiteren behandlungsspezifischen Subskalen zum körperlichen und mentalen Wohlbefinden. • Der Fragebogen wurde vom Patienten selbstständig am Tag 1 jedes Behandlungszyklus und bei der Visite, vor jeglicher studienbezogener Maßnahme, ausgefüllt. • Die Messung der Veränderung der Lebensqualität erfolgte anhand des FACT-BRM-Gesamtscores (Summe aller sechs Subskalen) und anhand des FACT-BRM TOI (Summe aus den folgenden Subskalen: körperliches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden + behandlungsspezifische Subskalen). • FACT-BRM TOI- und Gesamtscore-Verbesserungen waren definiert als eine Erhöhung des Punktwerts.
FACT-BRM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier; TOI: Trial Outcome Index	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPTiM	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Quellen: (Amgen 2013d, Amgen 2013b, Amgen 2014)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde unverblindet mittels des FACT-BRM erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den ersten Zyklen sowie der unterschiedlichen mittleren Behandlungsdauer in den Studienarmen ist eine Verzerrung der Ergebnisse des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM nicht auszuschließen.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM-Gesamtscore und FACT-BRM TOI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Talimogen laherparepvec				GM-CSF					
N	n ^a	Wert zum Zyklus MW (SD)	n ^b	Veränderung zu Studienbeginn ^c MW (SD)	N	n ^a	Wert zum Zyklus MW (SD)	n ^b	Veränderung zu Studienbeginn ^c MW (SD)
FACT-BRM-Gesamtscore									
Studienbeginn, Zyklus 1^d									
163	156	126,89 (20,94)	-	-	86	71	125,16 (24,18)	-	-
Zyklus 3									
163	152	125,18 (22,35)	147	-2,38 (13,78)	86	55	132,38 (16,05)	53	1,09 (11,86)
Zyklus 5									
163	123	127,46 (23,32)	119	-1,24 (14,61)	86	30	132,96 (20,78)	28	-1,44 (13,14)
FACT-BRM TOI									
Studienbeginn, Zyklus 1^d									
163	156	85,92 (15,22)	-	-	86	72	83,88 (18,70)	-	-
Zyklus 3									
163	153	82,95 (16,95)	148	-3,38 (10,16)	86	55	89,20 (11,72)	53	0,97 (10,70)
Zyklus 5									
163	124	84,78 (17,43)	120	-2,75 (10,36)	86	30	89,19 (16,60)	28	-1,10 (11,18)

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

Talimogen laherparepvec				GM-CSF			
N	n^a	Wert zum Zyklus MW (SD)	Veränderung zu Studienbeginn^c MW (SD)	N	n^a	Wert zum Zyklus MW (SD)	Veränderung zu Studienbeginn^c MW (SD)
Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)							
a: Anzahl der ausgewerteten Patienten. Patienten deren Behandlungsende mit der Visite zum Zyklus aufeinander fiel wurden zum jeweiligen Zyklus ausgewertet.							
b: Die Veränderung zu Studienbeginn wurde für Patienten berechnet, für die zu Studienbeginn und zum jeweiligen Zyklus ein Wert vorlag.							
c: Der Wert zu Studienbeginn wurde an Tag 1 Zyklus 1 vor Behandlungsbeginn erhoben.							
d: Zykluslänge des ersten Zyklus betrug für Talimogen laherparepvec 35 Tage. Alle weiteren Zyklen hatten eine Länge von 28 Tagen. GM-CSF wurde in einem 28-Tage Zyklus angewendet.							
FACT-BRM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; ITT: intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; TOI: Trial Outcome Index							
Quelle: (Amgen 2016)							

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FACT-BRM erhoben. Zur Bewertung wurden der FACT-BRM-Gesamtscore und der FACT-BRM TOI herangezogen. Weil die Rücklaufquoten in den Behandlungsarmen abweichend voneinander waren und auch die durchschnittlichen Behandlungsdauern unterschiedlich waren, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse des FACT-BRM-Gesamtscore und des FACT-BRM TOI deskriptiv. Die TOI- und Gesamtscore-Verbesserungen waren definiert als eine Erhöhung des Punktwerts.

FACT-BRM-Gesamtscore

Von 163 Patienten, die eine Behandlung mit Talimogen laherparepvec erhalten haben, betrug der Rücklauf im ersten Zyklus 95,7 % (156 Patienten) für den FACT-BRM-Gesamtscore. Im Zyklus 3 konnten 93,3 % (152 Patienten) und im Zyklus 5 75,5 % der Patienten (123 Patienten) bezüglich des FACT-BRM-Gesamtscores ausgewertet werden. Im Vergleich zu Studienbeginn zeigte sich zu Zyklus 3 eine durchschnittliche Veränderung um -2,38 Punkte unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec (vgl. Tabelle 4-33). Zu Zyklus 5 im Vergleich zu Studienbeginn ergab sich eine Veränderung um -1,24 Punkte.

Die Rücklaufquote für die Auswertung des FACT-BRM-Gesamtscores bei Patienten, die eine Behandlung mit GM-CSF erhielten, lag im ersten Zyklus bei 82,6 % (71 von 86 Patienten), im Zyklus 3 bei 64,0 % (55 von 86 Patienten) und im Zyklus 5 bei 34,9 % (30 von 86 Patienten). Unter der Behandlung mit GM-CSF wurde zu Zyklus 3 im Vergleich zu Studienbeginn eine leichte Verbesserung um 1,09 Punkte dokumentiert. Zu Zyklus 5 zeigte sich in der Veränderung gegenüber Studienbeginn eine Verschlechterung um -1,44 Punkte.

FACT-BRM TOI

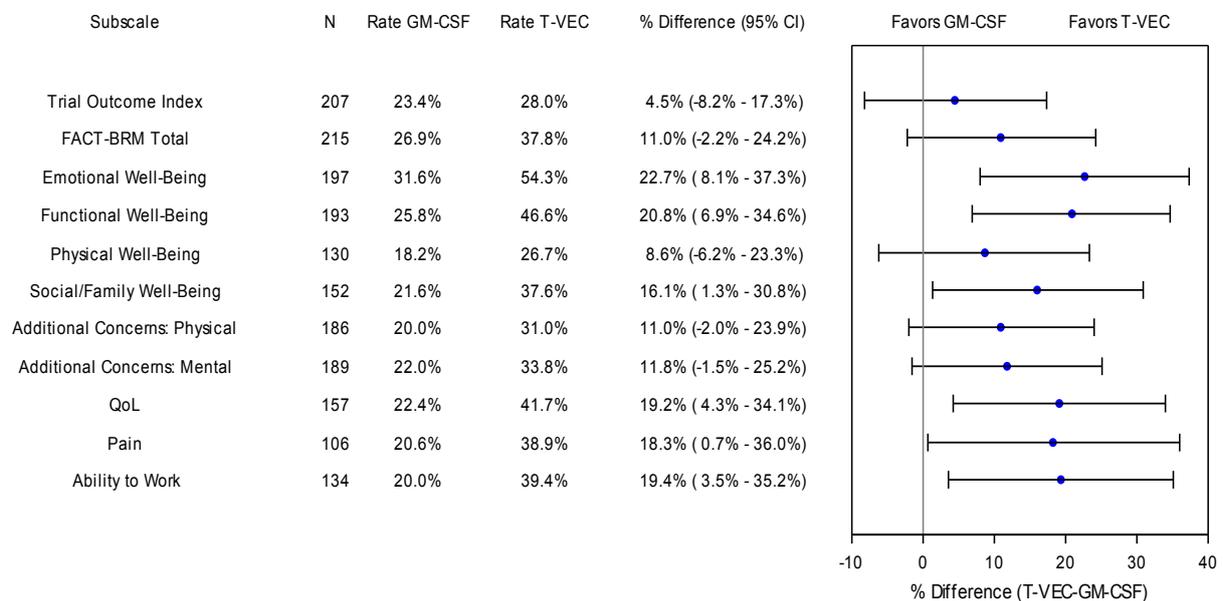
Von 163 Patienten, die eine Behandlung mit Talimogen laherparepvec erhalten haben, betrug der Rücklauf im ersten Zyklus 95,7 % (156 Patienten) für den FACT-BRM TOI. Im Zyklus 3 konnten 93,9 % (153 Patienten) und im Zyklus 5 76,1 % der Patienten (124 Patienten) bezüglich des FACT-BRM TOI ausgewertet werden. Für den FACT-BRM TOI zeigte sich gegenüber Studienbeginn im Zyklus 3 eine Veränderung um -3,38 Punkte unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec (vgl. Tabelle 4-33). Zu Zyklus 5 wurde eine Veränderung um -2,75 Punkte errechnet.

Die Rücklaufquote für die Auswertung des FACT-BRM TOI bei Patienten, die eine Behandlung mit GM-CSF erhielten lag im ersten Zyklus bei 83,7 % (72 von 86 Patienten), im Zyklus 3 bei 64,0 % (55 von 86 Patienten) und im Zyklus 5 bei 34,9 % (30 von 86 Patienten). Unter der Behandlung mit GM-CSF betrug die Verbesserung gegenüber Studienbeginn 0,97 Punkte. Im Vergleich zu Studienbeginn ergab sich zu Zyklus 5 eine leichte Verschlechterung um -1,10 Punkte.

Post-hoc Analyse FACT-BRM

In einer post-hoc Analyse wurden der FACT-BRM TOI, FACT-BRM-Gesamtscore und die Scores der sechs Subskalen des FACT-BRM sowie drei individuelle Items (Lebensqualität, Schmerz und Arbeitsfähigkeit) analysiert.

Patienten mit auswertbarem FACT-BRM hatten zu Studienbeginn einen Punktwert, der eine Erhöhung des Punktwertes von mindestens einem Punkt nach Studienbeginn ermöglicht. Bei 28,0 % bzw. 37,8 % der Patienten verbesserte sich der FACT-BRM TOI bzw. der FACT-BRM-Gesamtscore unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec. Im Kontrollarm (GM-CSF) kam es bei 23,4 % bzw. 26,9 % der Patienten zu einer Verbesserung. In sechs von elf Subskalen (emotionales Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden, sozialfamiliäres Wohlbefinden, Lebensqualität, Schmerz und Arbeitsfähigkeit) war der Unterschied zugunsten von Talimogen laherparepvec statistisch signifikant (vgl. Abbildung 4-6). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich in dieser Analyse häufiger unter Talimogen laherparepvec als unter GM-CSF bei Patienten im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a (Amgen 2016).



Werte von nicht geplanten Visiten wurden nicht mit einbezogen.

Patienten galten als auswertbar, wenn ihr Wert zu Studienbeginn eine Verbesserung zuließ und mindestens ein post-Studienbeginn Punktwert zur Verfügung stand. Ein auswertbarer FACT-BRM TOI hat einen Wert zu Studienbeginn von ≤ 103 Punkten (TOI reicht von 0 bis 108 Punkte) und mindestens einen Wert post-Studienbeginn.

FACT-BRM TOI- und FACT-BRM Gesamtscore-Verbesserungen waren definiert als eine Erhöhung des Punktwertes gegenüber Studienbeginn um ≥ 5 Punkte, die mindestens einen Zyklus anhielt. Lebensqualität, Schmerz und Arbeitsfähigkeit waren definiert als eine Erhöhung gegenüber Studienbeginn um ≥ 1 Punkt, die mindestens einen Zyklus anhielt. Andere Verbesserungen waren definiert als Erhöhung gegenüber Studienbeginn um ≥ 2 Punkte, die mindestens einen Zyklus anhielt.

Abbildung 4-6: Post-hoc Auswertung des FACT-BRM in der Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)

Quelle: (Amgen 2016)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

4.3.1.3.1.5 Sicherheit - RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
OPTiM	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE): Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE CTCAE Grad 3 (schwer), Grad 4 (lebensbedrohend oder zu einer Behinderung führend) oder Grad 5 (tödlich) • Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE): Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten, der die Studie aufgrund eines UE abbrach <p>Erhebung / Datenanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnung aller UE, die ab der ersten Anwendung der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Zudem wurde jedes UE, das zu Studienbeginn auftrat und nach der Gabe der ersten Studienmedikation fortbestand und sich in seiner Intensität verschlimmerte, dokumentiert. • Kodierung der UE erfolgte mittels MedDRA und zur Einteilung der UE nach Schweregrad wurden die NCI CTCAE-Kriterien herangezogen. • Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population (randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten).
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt

mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OPTiM	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
Quellen: (Amgen 2013d, Amgen 2013b, Amgen 2014)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunktes Sicherheit erfolgte unverblindet. Ein unerwünschtes Ereignis muss nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population, die alle Patienten umfasst, die in der OPTIM-Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten sind hinreichend beschrieben, so dass deren Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Daher wird nicht von einer Verzerrung ausgegangen.

Aufgrund der unterschiedlichen durchschnittlichen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen könnte eine mögliche Verzerrung zuungunsten von Talimogen laherparepvec vorliegen. Darüber hinaus gab es keine weiteren Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse										
163	161 (98,8)	76	71 (93,4)	5,67	[1,07; 29,92]	1,06	[0,99; 1,12]	-5,4	[-11,2; 0,5]	0,035
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher										
163	53 (32,5)	76	18 (23,7)	1,55	[0,83; 2,89]	1,37	[0,87; 2,18]	-8,8	[-20,8; 3,1]	0,175
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse										
163	33 (20,2)	76	10 (13,2)	1,68	[0,78; 3,61]	1,54	[0,80; 2,96]	-7,1	[-16,9; 2,7]	0,209
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse^e										
163	14 (8,6)	76	5 (6,6)	1,33	[0,46; 3,85]	1,31	[0,49; 3,49]	-2,0	[-9,1; 5,0]	0,798
Zielpopulation (Safety-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)										
a: Ein Odds Ratio > 1,0 zeigt eine höhere Chance, dass unter Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF ein unerwünschtes Ereignis eintritt.										
b: Ein relatives Risiko > 1,0 zeigt ein höheres Risiko für ein unerwünschtes Ereignis unter Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF.										
c: Eine absolute Risikoreduktion < 0,0 entspricht einer höheren Anzahl an unerwünschten Ereignissen für Talimogen laherparepvec.										
d: Bestimmung mittels Fishers Exaktem Test. Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion).										
e: Schließt den Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression und Tod ein (Safety-Population).										
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Pt Est: Punktschätzer; vs.: versus										
Quelle: (Amgen 2016)										

Unerwünschte Ereignisse - Zielpopulation

Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Erfassungszeit von unerwünschten Ereignissen, die nicht in kausalem Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen müssen, können die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit zuungunsten von Talimogen laherparepvec verzerrt sein. Unerwünschte Ereignisse wurden ab der ersten Anwendung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Die Behandlungsdauer unter Talimogen laherparepvec betrug durchschnittlich 30,02 Wochen (Standardabweichung 18,92 Wochen), während sie unter GM-CSF im Mittel bei 14,92 Wochen (Standardabweichung 14,75 Wochen) lag (Amgen 2016).

In der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) wurde bei 98,8 % der Patienten unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec und bei 93,4 % der Patienten unter GM-CSF mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Odds Ratio 5,67; 95 %-KI [1,07; 29,92]) (vgl. Tabelle 4-36).

Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec traten in der Zielpopulation als häufigste unerwünschte Ereignisse Fatigue (50,9 %), Schüttelfrost (49,7 %), Pyrexie (39,9 %), grippeähnliche Erkrankungen (33,7%) und Übelkeit (33,7 %) sowie Schmerzen an der Injektionsstelle (30,1 %) auf. Ferner berichteten mehr als 10 % der Patienten unter Talimogen laherparepvec von Diarrhö (21,5 %), Erbrechen (18,4 %), Myalgie (18,4 %), Schmerzen in den Extremitäten (17,8 %), Schmerzen (17,2 %), Kopfschmerzen (16,6 %), Arthralgie (16,6 %), Obstipation (12,3%), Hautausschlag (12,3 %), Schwindel (11,7 %) und Infektion der oberen Atemwege (11,7 %) (Amgen 2016). Unter der Behandlung mit GM-CSF wurden in der Zielpopulation bei mehr als 10 % der Patienten Fatigue (36,8 %), Übelkeit (21,1 %), Erythem an der Injektionsstelle (21,1 %), Juckreiz (15,8 %), Reaktion an der Injektionsstelle (13,2 %), Schmerzen (11,8 %), reduzierter Appetit (11,8 %), peripheres Ödem (10,5 %) und Pyrexie (10,5 %) dokumentiert (Amgen 2016).

In der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) traten bei 32,5 % der Patienten unter Talimogen laherparepvec und bei 23,7 % der Patienten unter GM-CSF unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher auf (Odds Ratio 1,55; 95 %-KI [0,83; 2,89]). Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec trat in der Zielpopulation als häufigstes (bei ≥ 2 % der Patienten) unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder höher Schmerzen in den Extremitäten auf, mit einer Häufigkeit von 2,5 % (4 von 163 Patienten). Unter Behandlung mit GM-CSF umfassten die häufigsten (bei ≥ 2 % der Patienten) unerwünschten Ereignisse des Grades 3 oder höher periphere Ödeme und Dyspnoe (jeweils 2,6 %) (Amgen 2016).

Ferner wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 20,2 % der Patienten unter Talimogen laherparepvec und bei 13,2 % der Patienten unter GM-CSF dokumentiert (Odds Ratio 1,68; 95 %-KI [0,78; 3,61]) (Amgen 2016).

Es traten unter Talimogen laherparepvec keine tödlichen therapiebedingten unerwünschten Ereignisse auf (Amgen 2014).

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren in beiden Behandlungsarmen mit einer vergleichbaren, geringen Häufigkeit zu verzeichnen. Gemäß Analyse der Safety-Population (N=239, alle randomisierten und mindestens einmalig behandelten Patienten) brachen in der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) 8,6 % der Patienten unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec und 6,6 % der Patienten unter Behandlung mit GM-CSF die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (unter Einschluss von Krankheitsprogression und Tod) ab (Odds Ratio 1,33; 95 %-KI [0,46; 3,85]). Gemäß Analyse der ITT-Population (N=249, alle randomisierten Patienten) brachen in der Zielpopulation acht Patienten (4,9 %) unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec und zwei Patienten (2,6 %) unter Behandlung mit GM-CSF die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (ohne Einschluss von Krankheitsprogression und Tod) ab (Amgen 2016).

Auch nach längerer Beobachtungszeit (Extensionsstudie 005/05-E) erwies sich die Therapie mit Talimogen laherparepvec als gut verträglich (Amgen 2013a).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Immunvermittelte Ereignisse

Immunvermittelte Ereignisse umfassten unter Talimogen in der Gesamtpopulation der OPTiM-Studie (Stadium IIIB bis IV) einen Fall einer sich verschlechternden Psoriasis bei einem Patienten mit einer Vorgeschichte einer Psoriasis, einen Fall einer Pneumonitis bei einem Patienten mit einer Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einen Fall einer Vaskulitis und zwei Fälle einer Glomerulonephritis, bei denen in einem Fall ein akutes Nierenversagen auftrat (Amgen 2015b).

Plasmozytom

In der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) wurde unter Talimogen laherparepvec bei einem Patienten (0,6 %) mit multiplem Myelom ein Plasmozytom an der Injektionsstelle berichtet (Amgen 2016).

Zellulitis

Bei 6,7 % der Patienten trat in der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) unter Talimogen laherparepvec eine Zellulitis auf, 1,8 % der Patienten hatten eine als Grad 3 oder höher eingestufte Zellulitis (Amgen 2016). Keines dieser Ereignisse führte zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung.

Grippeähnliche Symptome

Grippeähnliche Symptome traten in der Gesamtpopulation der OPTiM-Studie (Stadium IIIB bis IV) bei 90 % der mit Talimogen laherparepvec behandelten Patienten auf. Pyrexie, Schüttelfrost und grippeähnliche Erkrankungen, die jederzeit während der Behandlung mit

Talimogen laherparepvec auftreten können, gingen gewöhnlich innerhalb von 72 Stunden zurück. Diese Ereignisse wurden häufiger innerhalb des Zeitraums der ersten sechs Behandlungen berichtet, insbesondere bei Patienten, die anfänglich HSV-1-negativ waren (Amgen 2015b).

Unerwünschte Ereignisse - Gesamtpopulation (Stadium IIIB bis IV)

In der Gesamtpopulation der OPTiM-Studie (Stadium IIIB bis IV, Safety Population) trat bei 99,3 % (Talimogen laherparepvec) bzw. 95,3 % (GM-CSF) der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei 28,1 % bzw. 4,5 % der mit Talimogen laherparepvec behandelten Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 bzw. Grad 4 auf (Amgen 2014). Bei 92,8 % (Talimogen laherparepvec) bzw. 79,5 % (GM-CSF) der Patienten trat ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis („treatment-related“) auf. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse von Grad 3 und Grad 4 traten bei den mit Talimogen laherparepvec behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 10,3 % (Grad 3) und 1,0 % (Grad 4) auf (Amgen 2014).

Bei 25,7 % der mit Talimogen laherparepvec bzw. 13,4 % der mit GM-CSF behandelten Patienten trat in der Gesamtpopulation der OPTiM-Studie (Stadium IIIB bis IV, Safety Population) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Therapiebedingte („treatment-related“) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 6,5 % der mit Talimogen laherparepvec behandelten Patienten und bei keinem Patienten unter GM-CSF auf (Amgen 2014).

Unerwünschte Ereignisse weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

Es ist zu beachten, dass die Studienpopulationen, auf die sich die nachfolgenden Ergebnisse zur Sicherheit beziehen, Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsstadiums, des *BRAF*-Mutationsstatus sowie der Vorbehandlung im Vergleich zur OPTiM-Studienpopulation aufweisen (vgl. Abschnitt 4.2.5.6, Tabelle 4-9).

Talimogen laherparepvec ist im Vergleich zu anderen Melanom-Therapien speziell in den frühen metastasierten Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung zugelassen. Um den Behandlungseffekt von Talimogen laherparepvec in Relation zu setzen, werden nachfolgend Ergebnisse zu den Gesamtraten an unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die weiteren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet beschrieben.

In der Gesamtschau der Sicherheitsprofile von Ipilimumab, Vemurafenib, Kombinationstherapie aus Cobimetinib und Vemurafenib, Dabrafenib, Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib, Nivolumab sowie Pembrolizumab im Vergleich zum Sicherheitsprofil von Talimogen laherparepvec kann eine Therapie mit Talimogen laherparepvec als gut verträglich und mögliche Nebenwirkungen als in der Regel gut behandelbar eingestuft werden.

Beispielsweise wurden in der Phase III-Zulassungsstudie zu Ipilimumab bei 96,9 % der Patienten unerwünschte Ereignisse berichtet, bei 45,8 % der Patienten traten unter Ipilimumab unerwünschte Ereignisse mit einem Grad 3 oder 4 auf, vgl. Tabelle 4-37 (Hodi et al. 2010).

In der COMBI-v-Studie zur Zulassung der Kombinationstherapie von Dabrafenib mit Trametinib wurden bei 98 % der Patienten unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder Grad 4 traten bei 52 % der Patienten unter dieser Kombinationstherapie auf; im Vergleichsarm dieser Studie traten unter Vemurafenib bei 63 % der Patienten unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder Grad 4 auf (Robert et al. 2015a). Bei Monotherapie mit Dabrafenib traten in der Zulassungsstudie bei 53 % der Patienten unerwünschte Ereignisse vom Grad 2 oder höher auf, die im kausalen Zusammenhang mit der Therapie standen (Hauschild et al. 2012).

Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher wurden in der coBRIM-Zulassungsstudie bei 65 % der Patienten in der Kombinationstherapie von Cobimetinib und Vemurafenib und bei 59 % unter alleiniger Vemurafenib-Therapie berichtet, vgl. Tabelle 4-37 (Larkin et al. 2014).

In den Nivolumab-Studien CheckMate066 und CheckMate067 wurde bei 93,2 % bzw. 99,4 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Jeweils 34,0 % bzw. 43,5 % der Patienten hatten in diesen beiden Studien unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 . Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in der Nivolumab Studie CheckMate066 bei 31,1 % der Patienten dokumentiert. In der CheckMate037 traten unter Nivolumab bei 8 % bzw. 1 % der Patienten therapiebedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 bzw. Grad 4 auf, vgl. Tabelle 4-37 (Larkin et al. 2015, Robert et al. 2015b, Weber et al. 2015).

In der Pembrolizumab Studie KEYNOTE-002 trat bei 11 % bzw. 14 % der Patienten (Pembrolizumab 2 mg/kg bzw. 10 mg/kg) ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis vom Grad 3 oder Grad 4 auf (Ribas et al. 2015), vgl. Tabelle 4-37.

Tabelle 4-37: Unerwünschte Ereignisse von Schweregrad 3 oder höher bei weiteren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

	Studien-name	Studienkomparator	UE Grad 3 oder höher	Therapie-bedingtes UE Grad 3 oder Grad 4
Ipilimumab	MDX010-20	gp100	45,8 %	23 %
Trametinib + Dabrafenib	COMBI-v	Vemurafenib	52 %	-
Cobimetinib + Vemurafenib	coBRIM	Vemurafenib + Placebo	65 %	-
Nivolumab	CheckMate066	Dacarbazin	34,0 %	-
	CheckMate037	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes ^a	-	8 % (Grad 3), 1 % (Grad 4)
	CheckMate067	Nivolumab + Ipilimumab; Ipilimumab	43,5 %	-
Pembrolizumab	KEYNOTE-002	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes ^b	-	11 % ^c , 14 % ^d

a: Die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes umfasst Dacarbazin oder eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel.
b: Die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes umfasst eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel, Paclitaxel, Carboplatin, Dacarbazin oder Temozolomid.
c: Pembrolizumab 2mg/kg
d: Pembrolizumab 10mg/kg
UE: unerwünschtes Ereignis
Quellen: (Hodi et al. 2010, Larkin et al. 2014, Larkin et al. 2015, Ribas et al. 2015, Robert et al. 2015a, Robert et al. 2015b, Weber et al. 2015)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

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 Interaktionsterme). 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. 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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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 dem vorliegenden Dossier werden für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen die in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Subgruppenanalysen für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Gesamtüberleben
- Dauerhafte Ansprechrate
- Gesamtansprechrate
- Sicherheit
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM in der Nutzendimension Lebensqualität wurden Subgruppenanalysen in der OPTiM-Studie nicht prä-spezifiziert. Aufgrund einer möglichen, nicht auszuschließenden Verzerrung, der unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den ersten Zyklen sowie der unterschiedlichen mittleren Behandlungsdauer in den Studienarmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.4 und Anhang 4-F)

erfolgten für den FACT-BRM post-hoc keine Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse aus diesen post-hoc Analysen wären nicht aussagekräftig.

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die oben aufgeführten Endpunkte in tabellarischer Form dargestellt. Eine Detaildarstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse erfolgt beim Vorliegen eines Hinweises (p-Wert des Interaktionstests $< 0,2$) oder Belegs (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$) auf eine Interaktion.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben

Gesamtüberleben		
Merkmal	Subgruppen	p-Wert Interaktionstest^a
Geschlecht	weiblich vs. männlich	0,9032
Alter	< 50 Jahre vs. \geq 50 Jahre	0,9475
	< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre	0,9505
Krankheitsstadium	Stadium IIIB/C vs. Stadium IVM1a	0,3430
Region	USA vs. nicht-USA	0,9214
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	0,0220
Therapielinie	Erstlinie vs. Zweitlinie oder höhere Therapielinie	0,0061
LDH-Wert zu Studienbeginn	\leq ULN vs. $>$ ULN vs. unbekannt / fehlend	0,7555
ECOG Performance-Status	0 vs. 1 vs. unbekannt	0,2524
HSV-1-Status zu Studienbeginn	negativ vs. positiv vs. unbekannt	0,7580
<i>BRAF</i> -Status zu Studienbeginn	Mutation vs. wildtyp vs. unbekannt / fehlend	0,5066
<p>a: Quantitativer Test nach Gail und Simon; $p < 0,05$: Beleg für eine Interaktion; $p < 0,2$: Hinweis auf eine Interaktion</p> <p>b: Es trat kein Ereignis in einem der Studienarme auf, so dass keine Berechnung möglich war.</p> <p><i>BRAF</i>: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HSV-1: Herpes simplex-Virus Typ 1; LDH: Laktatdehydrogenase; n. b.: nicht bestimmbar; ULN: Obergrenze des Normalwertes; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; vs.: versus</p> <p>Quelle: (Amgen 2016)</p>		

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt dauerhafte Ansprechrate nach EAC und nach Prüfarzt

Dauerhafte Ansprechrate			
Merkmal	Subgruppen	p-Wert Interaktionstest^a	
		DRR nach EAC	DRR nach Prüfarzt
Geschlecht	weiblich vs. männlich	0,4787	0,3835
Alter	< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre	0,4388	0,8600
Krankheitsstadium	Stadium IIIB/C vs. Stadium IVM1a	0,0055	0,2028
Region	USA vs. nicht-USA	0,0920	0,0248
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	0,0209	0,0034
Therapielinie	Erstlinie vs. Zweitlinie oder höhere Therapielinie	0,0149	0,0062
LDH-Wert zu Studienbeginn	≤ ULN vs. > ULN vs. unbekannt / fehlend	n. b. ^b	n. b. ^b
ECOG Performance-Status	0 vs. 1 vs. unbekannt	0,0647	0,0041
HSV-1-Status zu Studienbeginn	negativ vs. positiv vs. unbekannt	0,9911	0,9287
<i>BRAF</i> -Status zu Studienbeginn	Mutation vs. wildtyp vs. unbekannt / fehlend	0,8096	0,8622
<p>a: Quantitativer Test nach Gail und Simon; $p < 0,05$: Beleg für eine Interaktion; $p < 0,2$: Hinweis auf eine Interaktion</p> <p>b: Es trat kein Ereignis in einem der Studienarme auf, so dass keine Berechnung möglich war.</p> <p><i>BRAF</i>: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; DRR: dauerhafte Ansprechrate; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HSV-1: Herpes simplex-Virus Typ 1; LDH: Laktatdehydrogenase; n. b.: nicht bestimmbar; ULN: Obergrenze des Normalwertes; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; vs.: versus</p> <p>Quelle: (Amgen 2016)</p>			

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtansprechrate nach EAC und nach Prüfarzt

Gesamtansprechrate nach EAC und nach Prüfarzt			
Merkmal	Subgruppen	p-Wert Interaktionstest^a	
		ORR nach EAC	ORR nach Prüfarzt
Geschlecht	weiblich vs. männlich	0,5562	0,6486

Gesamtansprechrates nach EAC und nach Prüferarzt			
Merkmal	Subgruppen	p-Wert Interaktionstest^a	
		ORR nach EAC	ORR nach Prüferarzt
Alter	< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre	0,2386	0,9099
Krankheitsstadium	Stadium IIIB/C vs. Stadium IVM1a	0,0015	0,2070
Region	USA vs. nicht-USA	0,4110	0,7982
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	0,0024	0,0034
Therapielinie	Erstlinie vs. Zweitlinie oder höhere Therapielinie	0,0068	0,0048
LDH-Wert zu Studienbeginn	≤ ULN vs. > ULN vs. unbekannt / fehlend	0,8587	0,8242
ECOG Performance-Status	0 vs. 1 vs. unbekannt	0,2817	0,5789
HSV-1-Status zu Studienbeginn	negativ vs. positiv vs. unbekannt	0,8324	0,5182
<i>BRAF</i> -Status zu Studienbeginn	Mutation vs. wildtyp vs. unbekannt / fehlend	0,5485	0,4555
<p>a: Quantitativer Test nach Gail und Simon; p < 0,05: Beleg für eine Interaktion; p < 0,2: Hinweis auf eine Interaktion</p> <p>b: Es trat kein Ereignis in einem der Studienarme auf, so dass keine Berechnung möglich war.</p> <p><i>BRAF</i>: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HSV-1: Herpes simplex-Virus Typ 1; LDH: Laktatdehydrogenase; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Gesamtansprechrates; ULN: Obergrenze des Normalwertes; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; vs.: versus</p> <p>Quelle: (Amgen 2016)</p>			

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Sicherheit

Sicherheit					
Merkmal	Subgruppen	p-Wert Interaktionstest^a			
		Gesamtrate UE	Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3 oder höher	Gesamtrate SUE	Therapieabbruch aufgrund UE^b
Geschlecht	weiblich vs. männlich	1,000	0,112	0,457	0,608

Sicherheit					
Merkmal	Subgruppen	p-Wert Interaktionstest^a			
		Gesamtrate UE	Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3 oder höher	Gesamtrate SUE	Therapieabbruch aufgrund UE^b
Alter	< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre	1,000	0,713	0,618	0,491
Krankheitsstadium	Stadium IIIB/C vs. Stadium IVM1a	1,000	0,747	0,694	0,140
Region	USA vs. nicht-USA	1,000	0,591	0,103	1,000
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose vs. keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	0,407	0,267	0,268	0,773
Therapielinie	Erstlinie vs. Zweitlinie oder höhere Therapielinie	0,180	0,759	0,432	0,589
LDH-Wert zu Studienbeginn	≤ ULN vs. > ULN vs. unbekannt / fehlend	1,000	0,449	1,000	0,444
ECOG-Performance-Status	0 vs. 1 vs. unbekannt	1,000	0,505	0,683	0,592
HSV-1-Status zu Studienbeginn	negativ vs. positiv vs. unbekannt	1,000	0,168	0,671	0,601
<i>BRAF</i> -Status zu Studienbeginn	Mutation vs. wildtyp vs. unbekannt / fehlend	1,000	0,629	0,466	1,000

Sicherheit					
Merkmal	Subgruppen	p-Wert Interaktionstest^a			
		Gesamtrate UE	Gesamtrate UE mit CTCAE Grad 3 oder höher	Gesamtrate SUE	Therapieabbruch aufgrund UE^b
<p>a: Zelen's Exact Test; $p < 0,05$: Beleg für eine Interaktion; $p < 0,2$: Hinweis auf eine Interaktion b: Schließt den Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression und Tod ein (Safety-Population). <i>BRAF</i>: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HSV-1: Herpes simplex-Virus Typ 1; LDH: Laktatdehydrogenase; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalwertes; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; vs.: versus Quelle: (Amgen 2016)</p>					

Nachfolgend werden für die jeweils identifizierten Interaktionen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die jeweiligen Endpunkte und Merkmale dargestellt. Die Darstellung der Ergebnisse der prä-spezifizierten Subgruppenmerkmale erfolgt aufgrund der formalen Erfordernisse der Verfo. Es ist jedoch bei der Ergebnisinterpretation zu beachten, dass die Power der Zulassungsstudie nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation ausgelegt war und die post-hoc Analyse von nicht prä-spezifizierten Subgruppen aus methodischen Gründen als problematisch anzusehen ist (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Für die Subgruppenmerkmale Alter, LDH-Wert zu Studienbeginn und *BRAF*-Status zu Studienbeginn konnte für keinen der Endpunkte ein Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion festgestellt werden.

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

Tabelle 4-42: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Gesamtüberleben

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF								
	Talimogen laherparepvec			GM-CSF			Hazard Ratio ^a		
	N	Patienten mit Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median)	Pt Est	[95 %-KI]	p-Wert ^b
Gesamtüberleben									
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	163			86					
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose	37	22 (59,5)	28,7	24	15 (62,5)	29,6	0,82	[0,43; 1,59]	0,5601
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose	34	21 (61,8)	24,8	17	11 (64,7)	26,7	1,06	[0,51; 2,20]	0,8790
Keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	92	37 (40,2)	n. b.	45	31 (68,9)	18,9	0,36	[0,22; 0,58]	< 0,0001
Therapielinie	163			86					
Erstlinie	92	37 (40,2)	n. b.	45	31 (68,9)	18,9	0,36	[0,22; 0,58]	< 0,0001
Zweitlinie oder höhere Therapielinie	71	43 (60,6)	27,2	41	26 (63,4)	26,7	0,93	[0,57; 1,51]	0,7625

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

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF								
	Talimogen laherparepvec			GM-CSF			Hazard Ratio ^a		
	N	Patienten mit Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median)	Pt Est	[95 %-KI]	p-Wert ^b
Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)									
a: Ein Hazard Ratio < 1,0 zeigt eine geringere durchschnittliche Todesrate und ein längeres Gesamtüberleben für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.									
b: Die Bestimmung des p-Wertes basiert auf einem Log-Rank-Test.									
GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n. b.: nicht bestimmbar; Pt Est: Punktschätzer; vs.: versus									
Quelle: (Amgen 2016)									

Subgruppenanalysen - Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab der Interaktionstest eine mögliche Modifikation durch die Faktoren vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung und Therapielinie (vgl. Tabelle 4-38). Die Power der Zulassungsstudie war nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation ausgelegt.

Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung (vgl. Tabelle 4-42)

Die Effekte in der Subgruppenanalyse nach vorangegangener nicht-chirurgischer Melanom-Behandlung waren nicht gleichgerichtet. Aufgrund der post-hoc durchgeführten Analyse und der Unterschiede der Patientenzahl in den Gruppen ist eine Modifikation unwahrscheinlich.

Therapielinie (vgl. Tabelle 4-42)

In der Subgruppenanalyse nach Therapielinie waren die Effekte gleichgerichtet und die Effektrichtung zugunsten von Talimogen laherparepvec entsprach der der Zielpopulation. In der Erstlinientherapie zeigte sich in der post-hoc Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen, während sich in der Zweitlinientherapie oder höheren Therapielinie ein nicht signifikanter Effekt zeigte. Es ist daher davon auszugehen, dass keine Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die Therapielinie vorliegt.

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

Tabelle 4-43: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt dauerhafte Ansprechrate

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
DRR nach Bewertung des EAC											
Region	163		86								
USA	152	40 (26,3)	78	1 (1,3)	27,49	[3,70; 204,14]	20,53	[2,88; 146,52]	25,03	[15,64; 33,00]	< 0,0001
Nicht-USA	11	1 (9,1)	8	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	9,09	[-32,05; 42,88]	1,0000
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	163		86								
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose	37	8 (21,6)	24	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	21,62	[1,12; 38,66]	0,0177
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose	34	4 (11,8)	17	1 (5,9)	2,13	[0,22; 20,73]	2,00	[0,24; 16,54]	5,88	[-20,23; 23,42]	0,6536
Keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	92	29 (31,5)	45	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	31,52	[18,17; 42,16]	< 0,0001

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

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Therapielinie	163		86								
Erstlinie	92	29 (31,5)	45	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	31,52	[18,17; 42,16]	< 0,0001
Zweitlinie oder höhere Therapielinie	71	12 (16,9)	41	1 (2,4)	8,13	[1,02; 65,04]	6,93	[0,93; 51,38]	14,46	[0,34; 25,85]	0,0293
ECOG Performance-Status	163		86								
0	120	35 (29,2)	54	1 (1,9)	21,82	[2,90; 164,02]	15,75	[2,21; 112,00]	27,31	[15,18; 36,60]	< 0,0001
1	42	6 (14,3)	24	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	14,29	[-4,80; 29,23]	0,0789
Unbekannt	1	0 (0,0)	8	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	0,00	[-40,23; 94,54]	n. b.
Krankheitsstadium	163		86								
Stadium IIIB/C	88	29 (33,0)	43	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	32,95	[19,05; 43,89]	< 0,0001
Stadium IVM1a	75	12 (16,0)	43	1 (2,3)	8,00	[1,00; 63,82]	6,88	[0,93; 51,10]	13,67	[0,18; 24,58]	0,0299
DRR nach Bewertung des Prüfarztes											
Region	163		86								
USA	152	46 (30,3)	78	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	30,26	[21,11; 38,32]	< 0,0001
Nicht-USA	11	1 (9,1)	8	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	9,09	[-32,05; 42,88]	1,0000

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

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	163		86								
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose	37	9 (24,3)	24	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	24,32	[3,40; 41,56]	0,0088
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose	34	4 (11,8)	17	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	11,76	[-12,49; 28,39]	0,2876
Keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	92	34 (37,0)	45	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	36,96	[23,21; 47,71]	< 0,0001
Therapielinie	163		86								
Erstlinie	92	34 (37,0)	45	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	36,96	[23,21; 47,71]	< 0,0001
Zweitlinie oder höhere Therapielinie	71	13 (18,3)	41	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	18,31	[5,08; 29,64]	0,0020

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

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
ECOG Performance-Status	163		86								
0	120	41 (34,2)	54	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	34,17	[22,48; 43,45]	< 0,0001
1	42	6 (14,3)	24	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	14,29	[-4,80; 29,23]	0,0789
Unbekannt	1	0 (0,0)	8	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,00	[-40,23; 94,54]	n. b.

Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)

a: Ein Odds Ratio > 1,0 zeigt eine höhere DRR für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.
 b: Ein relatives Risiko > 1,0 zeigt eine höhere DRR für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.
 c: Eine absolute Risikoreduktion > 0,0 entspricht einer höheren DRR für Talimogen laherparepvec.
 d: Das Konfidenzintervall wurde basierend auf der Wilsons-Score-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
 e: Bestimmung erfolgte mittels Fishers Exaktem Test. Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion).

DRR: dauerhafte Ansprechrate; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n. b.: nicht bestimmbar; Pt Est: Punktschätzer; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; vs. versus

Quelle: (Amgen 2016)

Subgruppenanalysen - Endpunkt dauerhafte Ansprechrate

Für den Endpunkt dauerhafte Ansprechrate, nach Bewertung durch das EAC, ergab der Interaktionstest eine mögliche Modifikation durch die Faktoren Region, vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung, Therapielinie, ECOG Performance-Status und Krankheitsstadium (vgl. Tabelle 4-39). Für die dauerhafte Ansprechrate, bewertet durch den Prüfarzt, ergab der Interaktionstest eine mögliche Modifikation durch die Faktoren Region, vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung, Therapielinie und ECOG Performance-Status (vgl. Tabelle 4-39). Die Power der Zulassungsstudie war nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation ausgelegt.

Dauerhafte Ansprechrate nach Bewertung des EAC

Region (vgl. Tabelle 4-43)

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Talimogen laherparepvec mit einem in der post-hoc Auswertung signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen unter den Patienten, die aus den USA stammten. Die Effektrichtung war in beiden Subgruppen mit der Effektrichtung der gesamten Zielpopulation identisch. Es liegen jedoch zu stark abweichende bzw. eine zu geringe Fallzahl vor, um valide Aussagen zu Effekten in der explorativen Analyse treffen zu können.

Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung (vgl. Tabelle 4-43)

Für die Subgruppenanalyse nach vorangegangener nicht-chirurgischer Melanom-Behandlung zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Talimogen laherparepvec. In der Gruppe der Patienten mit vorangegangener Behandlung, die ein Rezidiv nach dem ersten Jahr der Erstdiagnose erlitten und in der Gruppe ohne Vorbehandlung außer adjuvanter Behandlung, zeigte sich in der post-hoc Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für Patienten mit vorangegangener Behandlung, die innerhalb eines Jahres ab Erstdiagnose ein Rezidiv erfuhren, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertung statistisch nicht signifikant. Die Effektrichtung entsprach der der Zielpopulation (vgl. Tabelle 4-25). Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung ausgegangen.

Therapielinie (vgl. Tabelle 4-43)

In der Subgruppenanalyse nach Therapielinie waren die Effekte zugunsten von Talimogen laherparepvec gleichgerichtet und in beiden Gruppen bestand in der post-hoc Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Richtung des Effektes stimmte mit der in der Zielpopulation überein. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die Therapielinie ausgegangen.

ECOG Performance-Status (vgl. Tabelle 4-43)

In der Subgruppe mit dem Merkmal ECOG Performance-Status war der Effekt bei Patienten mit einem Status von 0 oder 1 zugunsten von Talimogen laherparepvec gleichgerichtet. Die Effektrichtung entsprach der der Zielpopulation. Aufgrund der geringen Fallzahlen in der

Gruppe der Patienten mit unbekanntem ECOG Performance-Status ist keine valide Interpretation der Ergebnisse möglich.

Krankheitsstadium (vgl. Tabelle 4-43)

In der Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium war der Effekt bei Patienten in den Stadien IIIB/IIIC bzw. IVM1a zugunsten von Talimogen laherparepvec gleichgerichtet. In den beiden Gruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der post-hoc Auswertung statistisch signifikant und die Effektrichtung stimmte mit der der Zielpopulation überein. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch das Krankheitsstadium ausgegangen.

Dauerhafte Ansprechrate nach Bewertung des Prüfarztes

Region (vgl. Tabelle 4-43)

Der gleichgerichtete Effekt für die Subgruppenanalyse nach Region bestätigt sich in der Bewertung durch den Prüfarzt. So zeigte sich in beiden Gruppen ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Talimogen laherparepvec mit einem in der post-hoc Auswertung signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gruppe der Patienten, die aus den USA stammten. Es liegen jedoch zu stark abweichende bzw. eine zu geringe Fallzahl vor, um valide Aussagen zu Effekten in der explorativen Analyse treffen zu können.

Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung (vgl. Tabelle 4-43)

Der Effekt für die Subgruppenanalyse nach vorangegangener nicht-chirurgischer Melanom-Behandlung konnte in der Bewertung durch den Prüfarzt bestätigt werden. Für die Subgruppe vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Talimogen laherparepvec. In der Gruppe der Patienten mit vorangegangener Behandlung, die ein Rezidiv nach dem ersten Jahr der Erstdiagnose erlitten und in der Gruppe ohne Vorbehandlung außer adjuvanter Behandlung, zeigte sich in der post-hoc Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung ausgegangen.

Therapielinie (vgl. Tabelle 4-43)

In der Bewertung durch den Prüfarzt konnte der Effekt in der Subgruppenanalyse nach Therapielinie bestätigt werden. Der Effekt war zugunsten von Talimogen laherparepvec gleichgerichtet und in beiden Gruppen bestand in der post-hoc Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die Therapielinie ausgegangen.

ECOG Performance-Status (vgl. Tabelle 4-43)

Der Effekt für die Subgruppenanalyse nach ECOG Performance-Status konnte in der Bewertung durch den Prüfarzt bestätigt werden. So zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Talimogen laherparepvec bei Patienten mit einem Status von 0 oder 1 mit

einem in der post-hoc Auswertung signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gruppe ECOG Performance-Status 0. In der Gruppe mit unbekanntem ECOG Performance-Status liegen zu geringe Fallzahlen vor. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch den ECOG Performance-Status ausgegangen.

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

Tabelle 4-44: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Gesamtansprechrate

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
ORR nach Bewertung des EAC											
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	163		86								
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose	37	14 (37,8)	24	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	37,84	[15,10; 55,21]	0,0004
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose	34	6 (17,6)	17	1 (5,9)	3,43	[0,38; 31,06]	3,00	[0,39; 22,97]	11,76	[-15,15; 30,15]	0,4007
Keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	92	46 (50,0)	45	1 (2,2)	43,99	[5,81; 332,76]	22,50	[3,20; 157,96]	47,78	[32,54; 58,52]	< 0,0001

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

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		p-Wert ^e
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI] ^d	
Therapielinie	163		86								
Erstlinie	92	46 (50,0)	45	1 (2,2)	43,99	[5,81; 332,76]	22,50	[3,20; 157,96]	47,78	[32,54; 58,52]	< 0,0001
Zweitlinie oder höhere Therapielinie	71	20 (28,2)	41	1 (2,4)	15,69	[2,02; 121,92]	11,55	[1,61; 82,92]	25,73	[10,31; 38,06]	0,0007
Krankheitsstadium	163		86								
Stadium IIIB/C	88	46 (52,3)	43	1 (2,3)	45,99	[6,06; 348,95]	22,48	[3,21; 157,56]	49,95	[34,15; 60,83]	< 0,0001
Stadium IVM1a	75	20 (26,7)	43	1 (2,3)	15,27	[1,97; 118,41]	11,47	[1,59; 82,48]	24,34	[9,61; 36,22]	0,0008
ORR nach Bewertung des Prüfarztes											
Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung	163		86								
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv > 1 Jahr nach der Erstdiagnose	37	15 (40,5)	24	1 (4,2)	15,68	[1,91; 128,95]	9,73	[1,37; 68,93]	36,37	[11,99; 54,08]	0,0022
Vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv < 1 Jahr nach der Erstdiagnose	34	7 (20,6)	17	1 (5,9)	4,15	[0,47; 36,87]	3,50	[0,47; 26,19]	14,71	[-12,60; 33,38]	0,2423

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

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
	N	Patienten mit Ereignis (%)	N	Patienten mit Ereignis (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Keine vorangegangene Behandlung außer adjuvante Behandlung	92	51 (55,4)	45	2 (4,4)	26,74	[6,11; 117,04]	12,47	[3,18; 48,94]	50,99	[34,97; 61,87]	< 0,0001
Therapielinie	163		86								
Erstlinie	92	51 (55,4)	45	2 (4,4)	26,74	[6,11; 117,04]	12,47	[3,18; 48,94]	50,99	[34,97; 61,87]	< 0,0001
Zweitlinie oder höhere Therapielinie	71	22 (31,0)	41	2 (4,9)	8,75	[1,94; 39,52]	6,35	[1,57; 25,64]	26,11	[9,67; 38,98]	0,0008

Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)

a: Ein Odds Ratio > 1,0 zeigt eine höhere ORR für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.
 b: Ein relatives Risiko > 1,0 zeigt eine höhere ORR für Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF an.
 c: Eine absolute Risikoreduktion > 0,0 entspricht einer höheren ORR für Talimogen laherparepvec.
 d: Das Konfidenzintervall wurde basierend auf der Wilsons-Score-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
 e: Bestimmung mittels Fishers Exaktem Test. Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion).

EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Gesamtansprechrage; Pt Est: Punktschätzer; vs. versus

Quelle: (Amgen 2016)

Subgruppenanalyse - Endpunkt Gesamtansprechrates

Für den Endpunkt Gesamtansprechrates, beurteilt durch das EAC, ergab der Interaktionstest eine mögliche Modifikation durch die Faktoren vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung, Therapielinie und Erkrankungsstadium (vgl. Tabelle 4-40). Die Beurteilung durch den Prüfarzt ergab eine mögliche Modifikation durch die Faktoren vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung und Therapielinie (vgl. Tabelle 4-40). Die Power der Zulassungsstudie war nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation ausgelegt.

Gesamtansprechrates nach Bewertung des EAC

Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung (vgl. Tabelle 4-44)

Für die Subgruppenanalyse nach vorangegangener nicht-chirurgischer Melanom-Behandlung zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Talimogen laherparepvec, der der Effektrichtung in der Zielpopulation entspricht. In der Gruppe der Patienten mit vorangegangener Behandlung, die ein Rezidiv nach dem ersten Jahr der Erstdiagnose erlitten und in der Gruppe der Patienten, die keine vorangegangene Behandlung erhielten, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen jeweils in der post-hoc Auswertung statistisch signifikant. Für Patienten mit vorangegangener Behandlung, die innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose ein Rezidiv erfuhren, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung ausgegangen.

Therapielinie (vgl. Tabelle 4-44)

In der Subgruppenanalyse nach Therapielinie waren die Effekte zugunsten von Talimogen laherparepvec gleichgerichtet und in beiden Gruppen bestand in der post-hoc Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Effektrichtung in der Subgruppe entsprach der in der Zielpopulation. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die Therapielinie ausgegangen.

Krankheitsstadium (vgl. Tabelle 4-44)

In der Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium waren die Effekte zugunsten von Talimogen laherparepvec gleichgerichtet und in beiden Gruppen bestand in der post-hoc Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Richtung des Effektes war mit der in der Zielpopulation identisch. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch das Krankheitsstadium ausgegangen.

Gesamtansprechrates nach Bewertung des Prüfarztes

Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung (vgl. Tabelle 4-44)

Der Effekt für die Subgruppenanalyse nach vorangegangener nicht-chirurgischer Melanom-Behandlung konnte in der Bewertung durch den Prüfarzt bestätigt werden.

Für die Subgruppe vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Talimogen laherparepvec.

In der Gruppe der Patienten mit vorangegangener Behandlung, die ein Rezidiv nach dem ersten Jahr der Erstdiagnose erlitten, und in der Gruppe der Patienten, die keine vorangegangene Behandlung erhielten, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der post-hoc Auswertung jeweils statistisch signifikant. Für Patienten mit vorangegangener Behandlung, die innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose ein Rezidiv erfuhren, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung ausgegangen.

Therapielinie (vgl. Tabelle 4-44)

In der Bewertung durch den Prüfarzt trat ein gleichgerichteter Effekt in der Subgruppenanalyse nach Therapielinie auf. In beiden Gruppen bestand in der post-hoc Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Talimogen laherparepvec. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch die Therapielinie ausgegangen.

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

Tabelle 4-45: Detaildarstellung Subgruppenanalysen - Endpunkt Sicherheit

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Pt		Pt		Pt		
	N	n (%)	N	n (%)	Est	[95 %-KI]	Est	[95 %-KI]	Est	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse											
Therapielinie	163		76								
Erstlinie	92	90 (97,8)	38	37 (97,4)	1,22	[0,11; 13,83]	1,00	[0,95; 1,07]	-0,5	[-6,4; 5,4]	1,000
Zweitlinie oder höhere Therapielinie	71	71 (100,0)	38	34 (89,5)	n. b.	[n. b.; n. b.]	1,12	[1,00; 1,25]	-10,5	[-20,3; -0,8]	0,013
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse											
Region	163		76								
USA	152	28 (18,4)	68	10 (14,7)	1,31	[0,60; 2,88]	1,25	[0,65; 2,43]	-3,7	[-14,1; 6,7]	0,567
Nicht-USA	11	5 (45,5)	8	0 (0,0)	n. b.	[n. b.; n. b.]	n. b.	[n. b.; n. b.]	-45,5	[-74,9; -16,0]	0,045
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher											
Geschlecht	163		76								
männlich	92	28 (30,4)	42	13 (31,0)	0,98	[0,44; 2,15]	0,98	[0,57; 1,70]	0,5	[-16,3; 17,4]	1,000
weiblich	71	25 (35,2)	34	5 (14,7)	3,15	[1,08; 9,16]	2,39	[1,00; 5,71]	-20,5	[-36,8; -4,2]	0,038
HSV-1 Status zu Studienbeginn	163		76								
negativ	52	17 (32,7)	25	9 (36,0)	0,86	[0,32; 2,35]	0,91	[0,47; 1,74]	3,3	[-19,4; 26,0]	0,801
positiv	101	34 (33,7)	45	7 (15,6)	2,75	[1,11; 6,81]	2,16	[1,04; 4,51]	-18,1	[-32,1; -4,1]	0,028
unbekannt	10	2 (20,0)	6	2 (33,3)	0,50	[0,05; 4,98]	0,60	[0,11; 3,21]	13,3	[-31,8; 58,5]	0,604

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

Subgruppen	Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF										
	Talimogen laherparepvec		GM-CSF		Odds Ratio ^a		Relatives Risiko ^b		Absolute Risikoreduktion (%) ^c		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	Pt Est	[95 %-KI]	p-Wert ^d
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse^e											
Krankheitsstadium	163		76								
Stadium IIIB/C	88	10 (11,4)	34	1 (2,9)	4,23	[0,52; 34,39]	3,86	[0,51; 29,04]	-8,4	[-17,2; 0,3]	0,288
Stadium IVM1a	75	4 (5,3)	42	4 (9,5)	0,54	[0,13; 2,26]	0,56	[0,15; 2,12]	4,2	[-6,0; 14,4]	0,455
Zielpopulation (Safety-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)											
a: Ein Odds Ratio > 1,0 zeigt eine höhere Chance, dass unter Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF ein unerwünschtes Ereignis eintritt.											
b: Ein relatives Risiko > 1,0 zeigt ein höheres Risiko für ein unerwünschtes Ereignis unter Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF.											
c: Eine absolute Risikoreduktion < 0,0 entspricht einer höheren Anzahl an unerwünschten Ereignissen für Talimogen laherparepvec.											
d: Bestimmung mittels Fishers Exaktem Test. Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion).											
e: Schließt den Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression und Tod ein (Safety-Population).											
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; HSV-1: Herpes simplex-Virus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Subgruppe; Pt Est: Punktschätzer; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; vs. versus											
Quelle: (Amgen 2016)											

Subgruppenanalysen - Endpunkt Sicherheit

Für den Endpunkt Sicherheit - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse weist der Interaktionstest auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Therapielinie hin. Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation für den Faktor Region (vgl. Tabelle 4-41). Des Weiteren ergab der Interaktionstest für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher eine mögliche Modifikation durch die Faktoren Geschlecht und HSV-1-Status zu Studienbeginn sowie für die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse durch den Faktor Krankheitsstadium. Die Power der Zulassungsstudie war nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation ausgelegt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Therapielinie (vgl. Tabelle 4-45)

In der Subgruppenanalyse nach Therapielinie zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt, der in der Gruppe Zweitlinie oder höhere Therapielinie statistisch signifikant war. Aufgrund der post-hoc durchgeführten explorativen Analyse und der Größe der Subgruppen, kann davon ausgegangen werden, dass keine Modifikation vorliegt.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Region (vgl. Tabelle 4-45)

In der Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt. In der post-hoc Auswertung trat unter den Patienten, die aus den USA stammten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf, während bei den Patienten, die nicht aus den USA stammten, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant war. Da die Fallzahl in der Gruppe der nicht aus den USA stammenden Patienten sehr klein ist, kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um Zufallsergebnisse handelt, die nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher

Geschlecht (vgl. Tabelle 4-45)

In der Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich ein nicht gleichgerichteter Effekt. Der Unterschied war in der Gruppe der Männer nicht signifikant, während der Unterschied in den Behandlungsarmen für Frauen signifikant war. Aufgrund der post-hoc durchgeführten Analyse und der Größe der Subgruppen kann davon ausgegangen werden, dass keine Modifikation des Behandlungseffektes von Talimogen laherparepvec durch das Merkmal Geschlecht vorliegt.

HSV-1-Status zu Studienbeginn (vgl. Tabelle 4-45)

In der Subgruppenanalyse nach HSV-1-Status zu Studienbeginn zeigte sich ein nicht gleichgerichteter Effekt. Der Unterschied war in der Gruppe der HSV-1-positiven Patienten statistisch signifikant, jedoch bei den HSV-1-negativen Patienten und bei den Patienten mit unklarem HSV-1-Status nicht signifikant. Aufgrund der post-hoc durchgeführten Analyse und

des explorativen Charakters der Analyse sowie der stark voneinander abweichenden Patientenzahl in den Gruppen, kann davon ausgegangen werden, dass keine Modifikation des Behandlungseffektes durch Talimogen laherparepvec durch den HSV-1-Status zu Studienbeginn vorliegt.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Krankheitsstadium (vgl. Tabelle 4-45)

In der Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium zeigte sich ein nicht gleichgerichteter Effekt. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren jedoch nicht signifikant. Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes wird aufgrund der nicht prä-spezifizierten explorativen Analysen der Zielpopulation als nicht wahrscheinlich angesehen.

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.

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier die pivotale OPTiM-Studie herangezogen.

Die zur Bewertung dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung (Zielpopulation). Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung). Damit ist Talimogen laherparepvec speziell für Patienten im frühen metastasierten Krankheitsstadium zugelassen.

Die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte werden in Tabelle 4-46 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der Ergebnisse der OPTiM-Studie

Endpunkt	Ergebnis Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=86)
Mortalität	
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median): 41,1 vs. 21,5 Ereignisse (Rate): 49,1 % vs. 66,3 % Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80] p-Wert = 0,0009
Morbidität	
Dauerhafte Ansprechrate (DRR)	
Dauerhafte Ansprechrate nach Bewertung des EAC	Rate: 25,2 % vs. 1,2 % Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5] p-Wert < 0,0001 ^a
Dauerhafte Ansprechrate nach Bewertung des Prüfarztes	Rate: 28,8 % vs. 0,0 % Odds Ratio n. b.; 95 %-KI [n. b.; n. b.] p-Wert < 0,0001 ^a
Gesamtansprechrate (ORR)	
Gesamtansprechrate nach Bewertung des EAC	Rate: 40,5 % vs. 2,3 % Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2] p-Wert < 0,0001 ^a
Vollständiges Ansprechen (CR) nach Bewertung des EAC	Rate: 16,6 % vs. 0,0 % Odds Ratio n. b.; 95 %-KI [n. b.; n. b.] p-Wert < 0,0001 ^a
Partielles Ansprechen (PR) nach Bewertung des EAC	Rate: 23,9 % vs. 2,3 % Odds Ratio 13,2; 95 %-KI [3,1; 56,2] p-Wert < 0,0001 ^a
Gesamtansprechrate nach Bewertung des Prüfarztes	Rate: 44,8 % vs. 4,7 % Odds Ratio 16,6; 95 %-KI [5,8; 47,5] p-Wert < 0,0001 ^a
Vollständiges Ansprechen (CR) nach Bewertung des Prüfarztes	Rate: 24,5 % vs. 1,2 % Odds Ratio 27,6; 95 %-KI [3,7; 204,8] p-Wert < 0,0001 ^a
Partielles Ansprechen (PR) nach Bewertung des Prüfarztes	Rate: 20,2 % vs. 3,5 % Odds Ratio 7,0; 95 %-KI [2,1; 23,6] p-Wert < 0,0001 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM	
FACT-BRM-Gesamtscore	Veränderung Studienbeginn zu Zyklus 5: -1,24 Punkte vs. -1,44 Punkte
FACT-BRM TOI	Veränderung Studienbeginn zu Zyklus 5: -2,75 Punkte vs. -1,10 Punkte

Endpunkt	Ergebnis Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=86)
Sicherheit^b	
Unerwünschte Ereignisse	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignissen: 98,8 % vs. 93,4 % Odds Ratio 5,67; 95 %-KI [1,07; 29,92] p-Wert = 0,035 ^a
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignissen: 20,2 % vs. 13,2 % Odds Ratio 1,68; 95 %-KI [0,78; 3,61] p-Wert = 0,209 ^a
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher	Patienten mit Ereignissen: 32,5 % vs. 23,7 % Odds Ratio 1,55; 95 %-KI [0,83; 2,89] p-Wert = 0,175 ^a
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^c	Patienten mit Ereignissen: 8,6 % vs. 6,6 % Odds Ratio 1,33; 95 %-KI [0,46; 3,85] p-Wert = 0,798 ^a
<p>a: Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion). b: Die Auswertung zur Sicherheit erfolgte auf Basis der Safety-Population (Talimogen laherparepvec N=163; GM-CSF N=76). c: Schließt den Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression und Tod ein (Safety-Population). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRR: dauerhafte Ansprechrate; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; FACT-BRM: Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Gesamtansprechrate; TOI: Trial Outcome Index; vs.: versus</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec zeigte sich über den Beobachtungszeitraum eine gegenüber GM-CSF um 43 % erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit (Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80]; p-Wert = 0,0009) (vgl. Tabelle 4-21). Patienten, die mit Talimogen laherparepvec behandelt wurden, erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 41,1 Monaten, wohingegen die Hälfte aller Patienten, die mit GM-CSF behandelt wurden, bereits nach 21,5 Monaten verstorben war.

Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens zeigt mit fortschreitender Zeit einen deutlichen Behandlungseffekt von Talimogen laherparepvec auf (vgl. Abbildung 4-4).

Morbidität

Dauerhafte Ansprechrate

Hinsichtlich der dauerhaften Ansprechrate, d. h. einem anhaltenden Ansprechen über mehr als sechs Monate, konnte eine statistisch signifikante Verbesserung um 24,0 % (p-Wert < 0,0001) gemäß Bewertung des EAC zugunsten von Talimogen laherparepvec gegenüber GM-CSF erzielt werden (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5]) (vgl. Tabelle 4-25).

Die Bewertung des EAC für den Endpunkt dauerhafte Ansprechrate bestätigte die Bewertung durch den Prüfarzt (vgl. Tabelle 4-25). Diese zeigte eine signifikante Verbesserung in der dauerhaften Ansprechrate um 28,8 % (p-Wert < 0,0001) zugunsten von Talimogen laherparepvec gegenüber GM-CSF.

Gesamtansprechrate

Bei der vom EAC bewerteten Gesamtansprechrate konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung um 38,2 % (p-Wert < 0,0001) unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec gegenüber GM-CSF erzielt werden (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2]) (vgl. Tabelle 4-28). Sowohl im vollständigen (p-Wert < 0,0001) als auch im partiellen Ansprechen (p-Wert < 0,0001) wurde eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Talimogen laherparepvec gegenüber GM-CSF erreicht. Insgesamt zeigten 40,5 % der Patienten ein Ansprechen unter Talimogen laherparepvec, wohingegen nur 2,3 % der Patienten, die mit GM-CSF behandelt wurden, dieses erreichten. Unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec wiesen 16,6 % der Patienten ein vollständiges und 23,9 % ein partielles Ansprechen auf. Nur zwei Patienten, die eine Behandlung mit GM-CSF erhielten, erreichten ein partielles Ansprechen.

Die Bewertung des EAC für den Endpunkt Gesamtansprechrate bestätigt die Bewertung durch den Prüfarzt (vgl. Tabelle 4-28). So konnte unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec für statistisch signifikant mehr Patienten (p-Wert < 0,0001) ein Gesamtansprechen (Odds Ratio 16,6; 95 %-KI [5,8; 47,5]), ein vollständiges Ansprechen (p-Wert < 0,0001) sowie ein partielles Ansprechen (p-Wert < 0,0001) erreicht werden. Insgesamt 44,8 % der Patienten erreichten unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec ein Ansprechen nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Für 24,5 % der Patienten wurde dabei ein vollständiges Ansprechen und für 20,2 % ein partielles Ansprechen erzielt. Im Gegensatz dazu zeigten nur 4,7 % der Patienten, die GM-CSF erhielten, ein Ansprechen, davon ein Patient (1,2 %) ein vollständiges und 3,5 % der Patienten ein partielles Ansprechen.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden der FACT-BRM-Gesamtscore und der FACT-BRM TOI herangezogen (vgl. Tabelle 4-33). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Rücklaufquoten in den Behandlungsrmen abweichend voneinander waren und auch eine unterschiedliche durchschnittliche Behandlungsdauer vorlag.

Im Vergleich von Studienbeginn zum Zyklus 5 zeigten der FACT-BRM-Gesamtscore und der FACT-BRM TOI für beide Behandlungsarme eine leichte Verschlechterung. Bei der Bewertung der Ergebnisse wird über den betrachteten Zeitraum von einer konstanten Lebensqualität ausgegangen.

Sicherheit

In der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) wurde bei 98,8 % der Patienten unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec und bei 93,4 % der Patienten unter GM-CSF mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Odds Ratio 5,67; 95 %-KI [1,07; 29,92]) (vgl. Tabelle 4-36). Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec traten in der Zielpopulation als häufigste unerwünschte Ereignisse Fatigue (50,9 %), Schüttelfrost (49,7 %), Pyrexie (39,9 %), grippeähnliche Erkrankungen (33,7%) und Übelkeit (33,7 %) sowie Schmerzen an der Injektionsstelle (30,1 %) auf. Ferner berichteten mehr als 10 % der Patienten unter Talimogen laherparepvec von Diarrhö (21,5 %), Erbrechen (18,4 %), Myalgie (18,4 %), Schmerzen in den Extremitäten (17,8 %), Schmerzen (17,2 %), Kopfschmerzen (16,6 %), Arthralgie (16,6 %), Obstipation (12,3%), Hautausschlag (12,3 %), Schwindel (11,7 %) und Infektion der oberen Atemwege (11,7 %) (Amgen 2016). Unter der Behandlung mit GM-CSF wurden in der Zielpopulation bei mehr als 10 % der Patienten Fatigue (36,8 %), Übelkeit (21,1 %), Erythem an der Injektionsstelle (21,1 %), Juckreiz (15,8 %), Reaktion an der Injektionsstelle (13,2 %), Schmerzen (11,8 %), reduzierter Appetit (11,8 %), peripheres Ödem (10,5 %) und Pyrexie (10,5 %) dokumentiert (Amgen 2016).

In der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) traten bei 32,5 % der Patienten unter Talimogen laherparepvec und bei 23,7 % der Patienten unter GM-CSF unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher auf (Odds Ratio 1,55; 95 %-KI [0,83; 2,89]). Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec trat in der Zielpopulation als häufigstes (bei ≥ 2 % der Patienten) unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder höher Schmerzen in den Extremitäten auf, mit einer Häufigkeit von 2,5 % (4 von 163 Patienten). Unter Behandlung mit GM-CSF umfassten die häufigsten (bei ≥ 2 % der Patienten) unerwünschten Ereignisse des Grades 3 oder höher periphere Ödeme und Dyspnoe (jeweils 2,6 %). Ferner wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 20,2 % der Patienten unter Talimogen laherparepvec und bei 13,2 % der Patienten unter GM-CSF dokumentiert (Odds Ratio 1,68; 95 %-KI [0,78; 3,61]) (Amgen 2016).

Es traten unter Talimogen laherparepvec keine tödlichen therapiebedingten unerwünschten Ereignisse auf (Amgen 2014). Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren in beiden Behandlungsarmen mit einer vergleichbaren, geringen Häufigkeit zu verzeichnen.

Zusammenfassend weist Talimogen laherparepvec somit eine sehr gute Verträglichkeit auf.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Ansprechrate, Gesamtansprechrate und Sicherheit konnten in keiner der Subgruppen eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden. Die Darstellung der prä-spezifizierten Subgruppen erfolgte aufgrund der formalen Erfordernisse der Verfahrensordnung. Es ist jedoch bei der Ergebnisinterpretation zu beachten, dass die Power der Zulassungsstudie nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in individuellen Subgruppen der Zielpopulation (basierend auf dem Krankheitsstadium) ausgelegt war, und die post-hoc Analyse von nicht prä-spezifizierten Subgruppen aus methodischen Gründen als problematisch anzusehen ist (vgl. Abschnitt 4.2.5.5).

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers - Studien für indirekte Vergleiche

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
OPTiM 005/05 (NCT00769704; EUCTR2008-006140-20-GB; 2008-006140-20)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Beginn: 04/2009 12 Monate (bis zu 18 Monate) Nachbeobachtung: 36 Monate	<ul style="list-style-type: none"> Talimogen laherparepvec GM-CSF
005/05-E ^b (NCT01368276; EUCTR2010-021070-11-GB; 2010-021070-11)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Beginn: 10/2010 12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> Talimogen laherparepvec GM-CSF
NCT02211131 (2014-001146-13)	nein	ja	laufend (Rekrutierung)	Beginn: 02/2015 24 Monate Nachbeobachtung: (geplant): 5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Talimogen laherparepvec, nachfolgend chirurgische Entfernung der Tumorerläsionen Chirurgische Entfernung der Tumorerläsionen
NCT02263508 (EUCTR2014-000185-22-SE; 2014-000185-22)	nein	ja	laufend (Rekrutierung)	Beginn: 12/2014 24 Monate	<ul style="list-style-type: none"> Talimogen laherparepvec + Pembrolizumab Pembrolizumab
NCT01740297 (EUCTR2012-000307-32-DE; 2012-000307-32)	nein	ja	laufend	Beginn: 02/2013 24 Monate	<ul style="list-style-type: none"> Talimogen laherparepvec + Ipilimumab Ipilimumab

a: Sponsor dieser Studie war BioVex Limited.
b: Bei der Studie 005/05-E handelt es sich um eine Extensionsstudie der OPTiM-Studie. Die Patienten wurden entsprechend der Randomisierung der OPTiM-Studie weiterbehandelt. Es handelt sich bei der Studie 005/05-E nicht um eine zulassungsbegründende Studie.
GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor

Geben Sie an, welchen Stand die Information Tabelle 4-47 in hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.04.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-47 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02211131 (2014-001146-13)	Laufende Studie; Intervention (Talinogen laherparepvec + chirurgische Entfernung vs. chirurgische Entfernung) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT02263508 (2014-000185-22, 2014-000185-22-SE)	Laufende Studie; Intervention (Talinogen laherparepvec + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
NCT01740297 (2012-000307-32)	Laufende Studie; Intervention (Talinogen laherparepvec + Ipilimumab vs. Ipilimumab) entspricht nicht den Einschlusskriterien.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche - Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

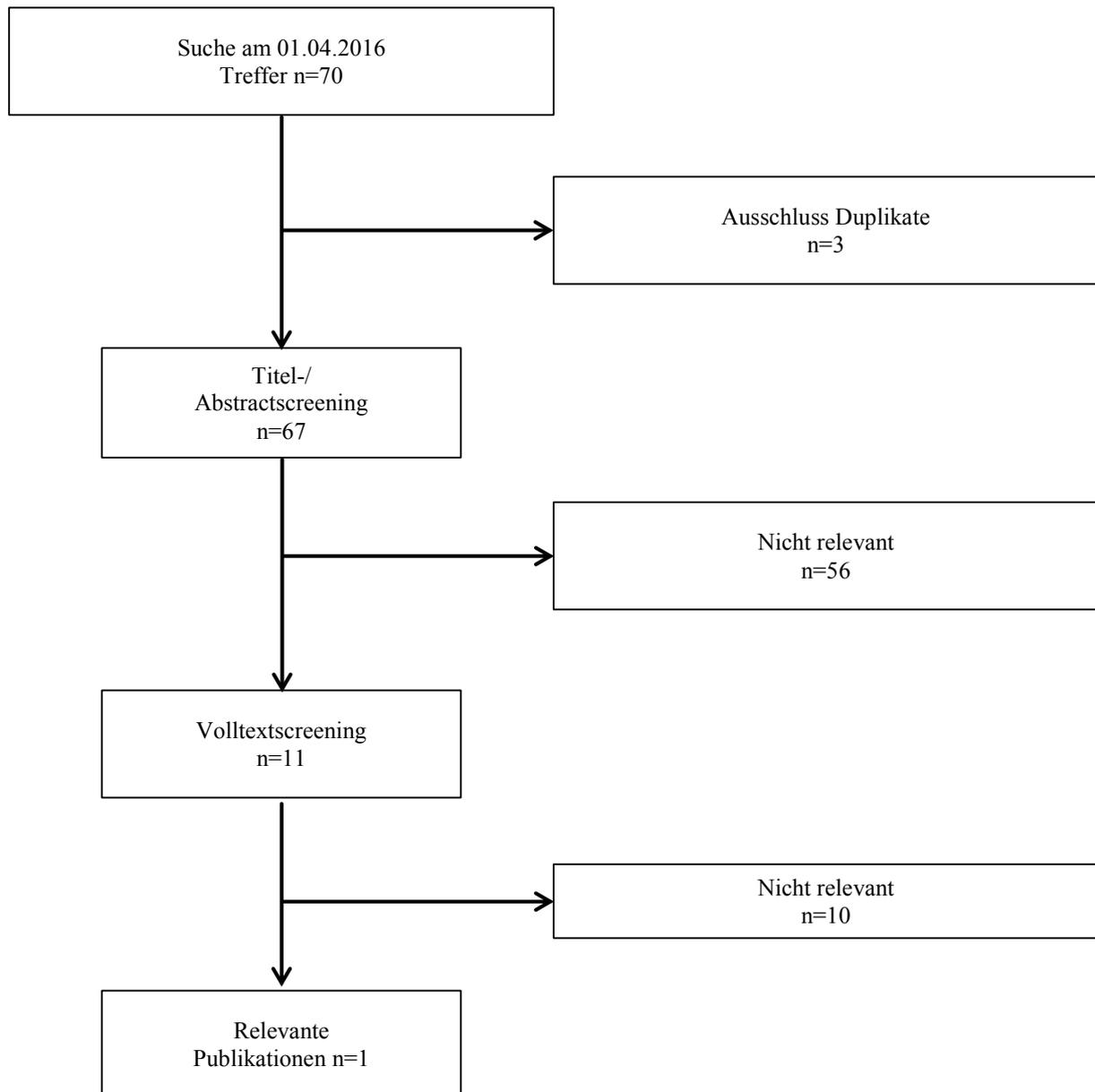
Suche nach Talimogen laherparepvec (Eigenstudien)

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für indirekte Vergleiche (Eigenstudien)

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde am 01.04.2016 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Insgesamt wurden 70 Treffer erzielt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=3) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 67 Treffer, unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-6 definierten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2), gesichtet. Es wurden 11 Treffer im Volltext gesichtet von denen einer als relevant eingestuft wurde.

Suche nach GM-CSF (Fremdstudien)

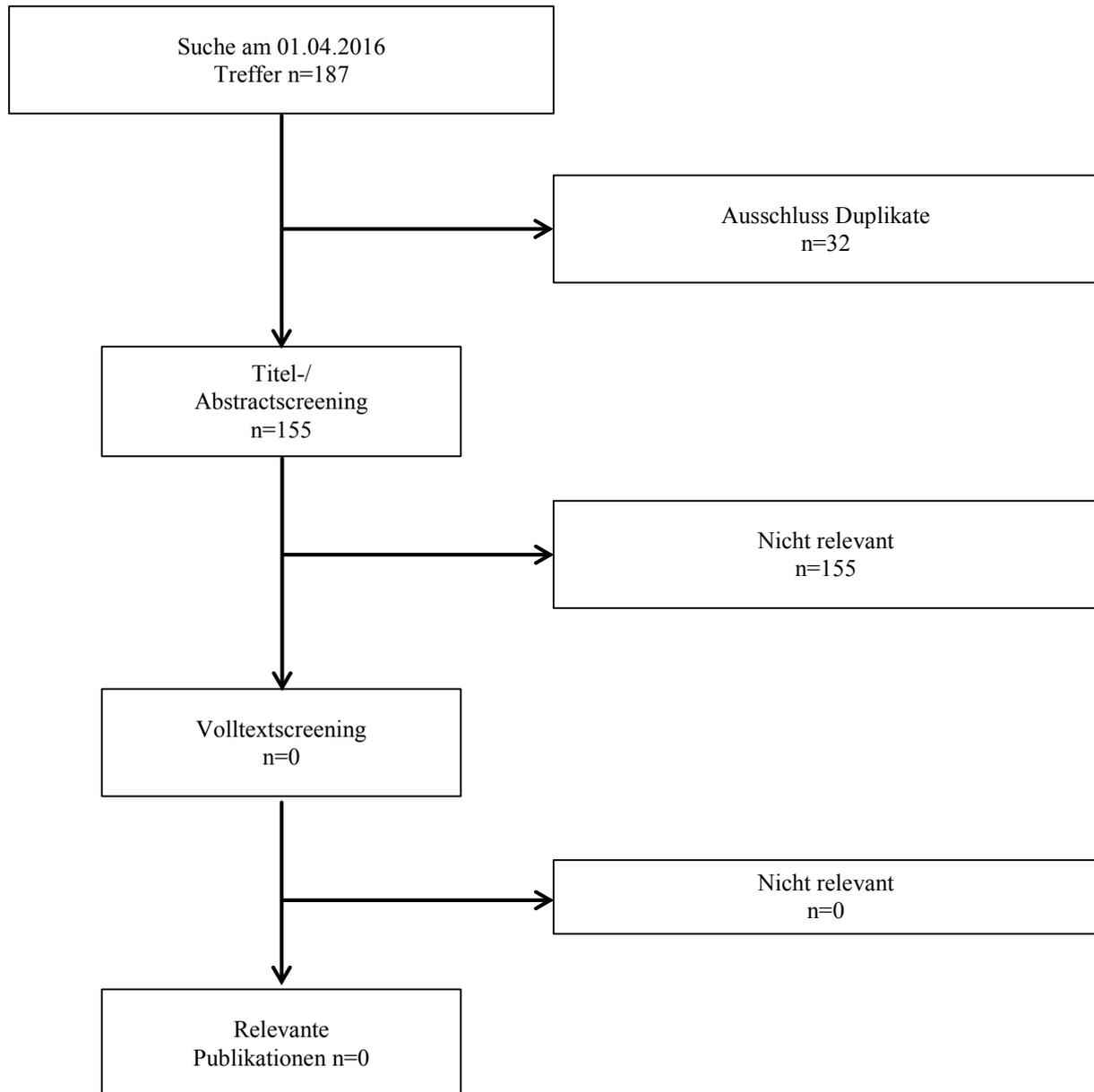


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für indirekte Vergleiche (Fremdstudien)

Zur Identifizierung von relevanten Fremdstudien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches mit GM-CSF als Brückenkomparator wurde am 01.04.2016 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Insgesamt wurden 187 Treffer erzielt. Nach Ausschluss der Duplikate (n=32) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 155 Treffer, unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-7 definierten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2), gesichtet. Es konnten keinen Studien (RCT) identifiziert werden, die für die Durchführung eines indirekten Vergleiches geeignet wären.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern - Studien für indirekte Vergleiche

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 4-47) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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.

Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Eigenstudien				
OPTiM 005/05 (NCT00769704; EUCTR2008-006140-20-GB; 2008-006140-20)	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT00769704 (BioVex Limited 2016b) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : 2008-006140-20 (BioVex Inc 2016b) <u>ICTRP</u> : NCT00769704 (BioVex Limited 2016a) EUCTR2008-006140-20-GB (BioVex Inc 2016a)	ja ^b	ja (Andtbacka et al. 2015)	abgeschlossen

005/05-E ^c (NCT01368276; EUCTR2010- 021070-11-GB; 2010-021070- 11)	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT01368276 (BioVex Limited 2016d) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : 2010-021070-11 (BioVex Inc 2016d) <u>ICTRP</u> : NCT01368276 (BioVex Limited 2016c) EUCTR2010-021070- 11-GB (BioVex Inc 2016c)	ja ^b	nein	abgeschlossen
Fremdstudien				
Nicht zutreffend.				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>b: Sponsor dieser Studie war BioVex Limited.</p> <p>c: Bei der Studie 005/05-E handelt es sich um eine Extensionsstudie der OPTiM-Studie. Die Patienten wurden entsprechend der Randomisierung der OPTiM-Studie weiterbehandelt.</p>				

Zur Identifizierung von relevanten Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches mit GM-CSF als Brückenkomparator wurde eine Studienregistersuche durchgeführt. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-B.

Zur Durchführung eines indirekten Vergleiches sind lediglich die Talimogen laherparepvec Studie OPTiM und die Extensionsstudie 005/05-E geeignet, da es sich hierbei um die einzigen Studien im Anwendungsgebiet mit Talimogen laherparepvec mit einem Vergleichsarm handelt. Der einzige mögliche Brückenkomparator ist daher GM-CSF. Es konnten jedoch keine Fremdstudien (RCT) gegen eine oder mehrere der ZVT identifiziert werden, die für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nach Bucher mit GM-CSF als Brückenkomparator geeignet wären.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-49 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.04.2016

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool - Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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.

Tabelle 4-50: Studienpool - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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						
Eigenstudien						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert						
OPTiM	ja	ja ^d	nein	ja (Amgen 2014)	ja clinicaltrials.gov : NCT00769704 (BioVex Limited 2016b) clinicaltrialsregister.eu : 2008-006140-20 (BioVex Inc 2016b) ICTRP : NCT00769704 (BioVex Limited 2016a) EUCTR2008-006140-20-GB (BioVex Inc 2016a)	ja (Andtbacka et al. 2015, Harrington et al. 2015a, Kaufman et al. 2015)
005/05-E	ja	ja ^d	nein	nein	clinicaltrials.gov : NCT01368276 (BioVex Limited 2016d) clinicaltrialsregister.eu : 2010-021070-11 (BioVex Inc 2016d) ICTRP : NCT01368276 (BioVex Limited 2016c) EUCTR2010-021070-11-GB (BioVex Inc 2016c)	nein
Fremdstudien						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sponsor dieser Studie war BioVex Limited.</p> <p>ggf.: gegebenenfalls; z. B.: zum Beispiel</p>						

Es konnten in der bibliografischen Literaturrecherche sowie in der Studienregistersuche keine Studien (RCT) identifiziert werden, die für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nach Bucher mit GM-CSF als Brückenkomparator geeignet wären.

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.***

4.3.2.1.2.1 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-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-51: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT für indirekte Vergleiche

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
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Interventionen - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	N	Alter	Geschlecht	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
Gruppe		(Jahre)	w /m (%)	
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-54: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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.**

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	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 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Nicht zutreffend.

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 4-59: 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)
Nicht zutreffend.	

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 der üblichen Darstellung metaanalytischer 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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4.3.1.3.2.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). 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-F. 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-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene - nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** 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 Verzerrungsaspekte.

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 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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.

Mit Talimogen laherparepvec wurde erstmalig ein immun-onkolytisches Virus zur Behandlung von Patienten mit einem malignen Melanom spezifisch für die Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung zugelassen. Talimogen laherparepvec ist damit im Gegensatz zu anderen verfügbaren Therapien speziell im frühen metastasierten Krankheitsstadium für eine definierte, kleine Patientengruppe zugelassen. Die Wirkung ist im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen lokal und systemisch und setzt bereits am Anfang des „Cancer-Immunity Cycles“ ein (vgl. Modul 2). Talimogen laherparepvec ist unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Therapielinie anwendbar.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte OPTiM-Studie gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV zugrunde gelegt, in der Talimogen laherparepvec mit GM-CSF verglichen wurde. Die Ergebnisse beziehen sich auf die zulassungsbegründende Zielpopulation: Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung).

In einer systematischen Literaturrecherche und einer Studienregistersuche konnten keine Studien identifiziert werden, die Talimogen laherparepvec im Anwendungsgebiet des malignen Melanoms im direkten Vergleich zu den vom G-BA bestimmten ZVT untersuchten (G-BA 2015a). Ferner wurde, neben der Suche nach vergleichenden Studien, eine Suche zur Identifikation möglicher Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher durchgeführt. Es konnte sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregistersuche keine RCT identifiziert werden, die für die Durchführung eines derartigen Vergleiches nach Bucher geeignet gewesen wäre (Bucher et al. 1997).

Um den medizinischen Nutzen von Talimogen laherparepvec in Relation zu weiteren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zu setzen, wurden Ergebnisse aus Studien weiterer Therapieoptionen präsentiert. Auf Basis dieser Studienergebnisse erfolgt keine formale Ableitung des Zusatznutzens.

Studienqualität und Evidenzstufe

Die OPTiM-Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vgl. Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5.1) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft.

Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde die Zielpopulation post-hoc basierend auf der ITT-Population bzw. Safety-Population berechnet und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Dossier dargestellt.

Die Methodik der OPTiM-Studie entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Die Wahl des Komparators GM-CSF basiert auf einer gut

begründbaren wissenschaftlichen Rationale. Es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib (BMJV 2014).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die OPTiM-Studie als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Die Ergebnisse der im Dossier dargestellten Endpunkte zum Ansprechen (dauerhafte Ansprechrate und Gesamtansprechrate) wurden nach der Erhebung durch den Prüfarzt durch ein verblindetes, unabhängiges EAC bestätigt. Auf Studienebene ergeben sich keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen als patientenrelevante Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Ansprechrate, Gesamtansprechrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM und Sicherheit berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben hat das offene Studiendesign keine verzerrende Wirkung. Das Ereignis Tod jeglicher Ursache kann objektiv beurteilt werden. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Endpunkte dauerhafte Ansprechrate und Gesamtansprechrate wurden durch den Prüfarzt erhoben und durch ein unabhängiges EAC verblindet bestätigt. Eine Sensitivitätsanalyse zeigte die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen Prüfarzt und EAC. Es wird daher nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Ansprechrate und Gesamtansprechrate konnten keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren festgestellt werden. Daher wird bei diesen Endpunkten von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM wurde als hoch eingestuft. Aufgrund des offenen Studiendesigns, abweichender Rücklaufquoten und der unterschiedlichen mittleren Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen ist eine Verzerrung nicht auszuschließen. Es muss daher von einer mäßigen Ergebnissicherheit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Sicherheit könnte aufgrund der unterschiedlichen durchschnittlichen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen eine mögliche Verzerrung zuungunsten von Talimogen laherparepvec vorliegen. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind entsprechend validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Die OPTiM-Studie mit der Evidenzstufe Ib ist grundsätzlich dazu geeignet auf Endpunktebene Hinweise für einen Zusatznutzen zu liefern.

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. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. 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 Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens und Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der OPTiM-Studie mit der Evidenzstufe Ib dargelegt.

Tabelle 4-64: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=86)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median): 41,1 vs. 21,5 Ereignisse (Rate): 49,1 % vs. 66,3 % Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80] p-Wert = 0,0009	Nicht quantifizierbar
Morbidität		
Dauerhafte Ansprechrate (DRR)		
Dauerhafte Ansprechrate ^a	Rate: 25,2 % vs. 1,2 % Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5] p-Wert < 0,0001 ^b	Nicht quantifizierbar
Gesamtansprechrate (ORR)		
Gesamtansprechrate ^a	Rate: 40,5 % vs. 2,3 % Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2] p-Wert < 0,0001 ^b	Nicht quantifizierbar
Vollständiges Ansprechen (CR)	Rate: 16,6 % vs. 0,0 % Odds Ratio n. b.; 95 %-KI [n. b.; n. b.] p-Wert < 0,0001 ^b	
Partielles Ansprechen (PR)	Rate: 23,9 % vs. 2,3 % Odds Ratio 13,2; 95 %-KI [3,1; 56,2] p-Wert < 0,0001 ^b	
Nebenwirkungen		
Sicherheit^c		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignissen: 98,8 % vs. 93,4 % Odds Ratio 5,67; 95 %-KI [1,07; 29,92] p-Wert = 0,035 ^b	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignissen: 20,2 % vs. 13,2 % Odds Ratio 1,68; 95 %-KI [0,78; 3,61] p-Wert = 0,209 ^b	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher	Patienten mit Ereignissen: 32,5 % vs. 23,7 % Odds Ratio 1,55; 95 %-KI [0,83; 2,89] p-Wert = 0,175 ^b	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^d	Patienten mit Ereignissen: 8,6 % vs. 6,6 % Odds Ratio 1,33; 95 %-KI [0,46; 3,85] p-Wert = 0,798 ^b	

Endpunkt	Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=86)	Ausmaß des Zusatznutzens
a: Nach Bewertung durch das EAC. b: Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion). c: Die Auswertung zur Sicherheit erfolgte auf Basis der Safety-Population (Talimogen laherparepvec N=163; GM-CSF N=76). d: Schließt den Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression und Tod ein (Safety-Population). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus		

Erstmalig wurde ein immun-onkolytisches Virus zur Behandlung des malignen Melanoms speziell in den frühen metastasierten Krankheitsstadien (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) zugelassen. Wie bereits in Abschnitt 4.2 dargestellt, ist ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für diese spezifische Patientenpopulation nicht möglich.

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben in den Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a lag unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec bei 41,1 Monaten. Dahingegen betrug das mediane Gesamtüberleben unter Behandlung mit GM-CSF nur 21,5 Monate. Unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec konnte eine signifikante Erhöhung der Überlebenschance um 43 % (Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80]; p-Wert = 0,0009) im Beobachtungszeitraum erreicht werden. Damit verdeutlicht sich der Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec im Vergleich zum Studienkomparator.

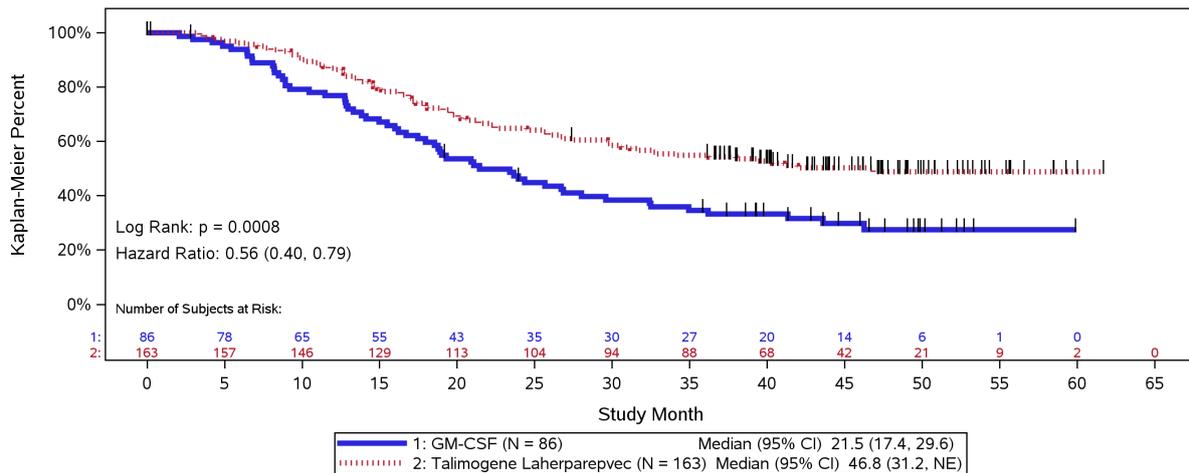
Die Überlebenschance nach 12, 24 und 36 Monaten betrug unter Talimogen laherparepvec 87,0 %, 64,8 % und 54,7 % und lag nach 48 Monaten bei 45,6 %. Unter GM-CSF lag die Überlebenschance nach 12, 24 und 36 Monaten bei 76,8 %, 46,2 % und 34,3 % und lag nach 48 Monaten lediglich bei 23,4 % (vgl. Tabelle 4-65) (Harrington et al. 2015a, Amgen 2016).

Tabelle 4-65: Überlebenschancen nach 12, 24, 36 und 48 Monaten unter Talimogen laherparepvec bzw. GM-CSF Behandlung

Monat	Talimogen laherparepvec (N=163)		GM-CSF (N=86)	
	Überlebenschance (%)	[95 %-KI]	Überlebenschance (%)	[95 %-KI]
12	87,0	[80,8; 91,3]	76,8	[66,1; 84,6]
24	64,8	[56,9; 71,6]	46,2	[35,1; 56,5]
36	54,7	[46,6; 62,0]	34,3	[24,0; 44,7]
48	45,6	[35,9; 54,8]	23,4	[12,4; 36,3]

GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall
 Quellen: (Harrington et al. 2015a, Amgen 2016)

Die signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec bestätigte sich in der finalen Analyse der OPTiM-Studie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung; Hazard Ratio 0,56; 95 %-KI [0,40; 0,79]; p-Wert < 0,001) (Kaufman et al. 2015). Patienten der Erkrankungsstadien IIIB, IIIC und IVM1a überlebten gemäß der finalen Analyse im Median 46,8 Monate (95 %-KI [31,2; n. b.]) unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec und 21,5 Monate (95 %-KI [17,4; 29,6]) unter GM-CSF (vgl. Abbildung 4-9).



Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung), finale Analyse des Gesamtüberlebens
 Zensierte Patienten sind durch einen vertikalen Strich (|) gekennzeichnet. Patienten, deren Versterben nicht berichtet wurde, werden als zensiert aufgeführt. Ein Monat entspricht 365,25/12 Tage.

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (Data-Cut-off: 05.09.2014; Analyse drei Jahre nach der Randomisierung eines Patienten).

GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; NE: nicht bestimmbar

Quellen: (Kaufman et al. 2015, Amgen 2016)

Im deskriptiven Vergleich¹⁸ zu weiteren Therapieoptionen (vgl. Tabelle 4-22) zeigt sich ein vergleichbares Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Talimogen laherparepvec.

In einem Behandlungsvergleich nach Korn wurde das Gesamtüberleben von GM-CSF, gp100 und Dacarbazin miteinander verglichen. Im modifizierten Korn-Modell wird das Gesamtüberleben verschiedener Studienpopulationen anhand der Patientencharakteristika zu Studienbeginn Geschlecht, ECOG Performance-Status, viszerale Metastasen, Hirnmetastasen

¹⁸ Es ist zu beachten, dass die Studienpopulationen, auf die sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben beziehen, Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsstadiums, des *BRAF*-Mutationsstatus sowie der Vorbehandlung im Vergleich zur OPTiM-Studienpopulation aufweisen. Die Ergebnisse aus den Studien zu anderen Therapieoptionen werden nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

und LDH-Wert adjustiert (Korn et al. 2008). Anschließend wurden die adjustierten Daten nach der Mantel-Haenszel-Methode gepoolt und eine Überlebenskurve erstellt.

Diese Analyse zeigt, dass das Gesamtüberleben von Patienten in den frühen metastasierten Stadien IIIB, IIIC und IVM1a, die mit einem der drei Wirkstoffe behandelt wurden, vergleichbar ist (vgl. Abbildung 4-10). Hierdurch wird die Wirksamkeit von Talimogen laherparepvec gegenüber dem Kontrollarm in der OPTiM-Studie bestätigt.

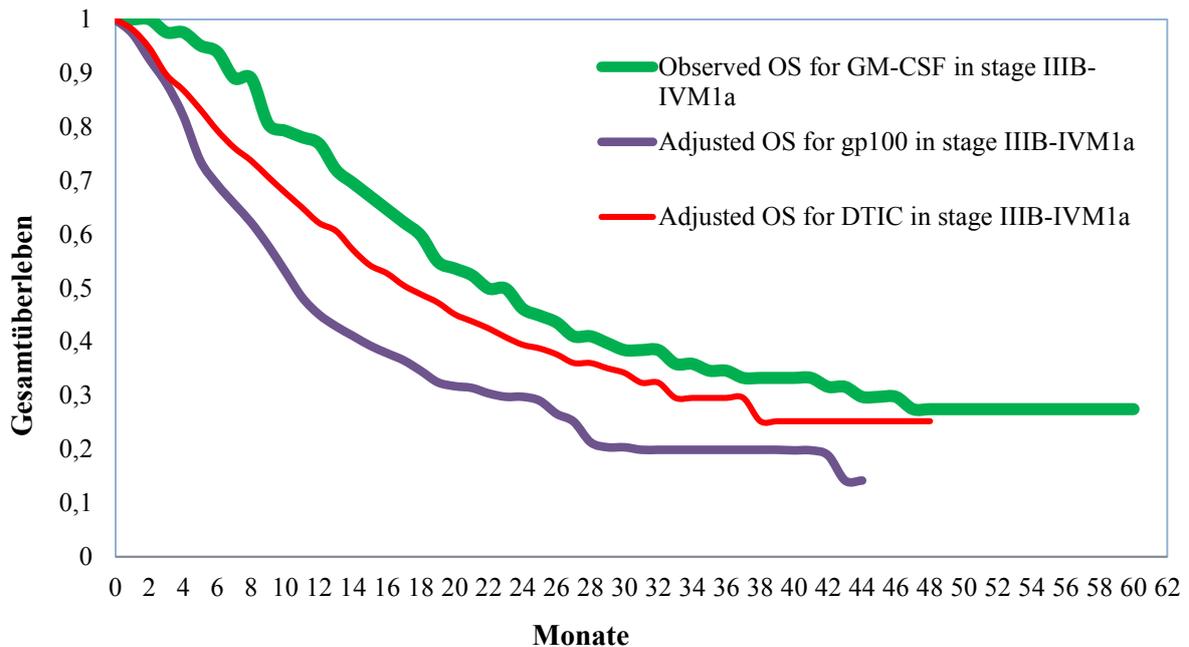


Abbildung 4-10: Vergleich des Gesamtüberlebens GM-CSF, gp100 und DTIC in den Stadien IIIB bis IVM1a (nach Korn)

DTIC: Dacarbazin; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; gp100: Glycoprotein 100; OS: Gesamtüberleben

Quelle: eigene Berechnung

Ein publizierter Vergleich mit Ipilimumab hat einen Vorteil zugunsten der Therapie mit Talimogen laherparepvec für diese spezifische Patientenpopulation gezeigt (Quinn et al. 2016).

Morbidität

Dauerhafte Ansprechrate

Die dauerhafte Ansprechrate war definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, der ein anhaltendes Tumorsprechen (vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen) über mehr als sechs Monaten aufwies. Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften Ansprechens um 24,0 % (p-Wert < 0,0001) gegenüber GM-CSF erzielt werden (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5])

(vgl. Tabelle 4-25). Wird die dauerhafte Ansprechrate differenziert betrachtet, erreichten unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec 13,5 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen und 11,7 % ein partielles Ansprechen, welches länger als sechs Monate anhielt.

Die dauerhafte Ansprechrate zeigt in Ergänzung zur Gesamtansprechrate das langanhaltende Tumorsprechen auf. Ein Verhindern der Krankheitsprogression und des Fortschreitens in ein späteres Stadium (Stadium IVM1b/c) durch ein dauerhaftes Ansprechen ist essentiell.

Gesamtansprechrate

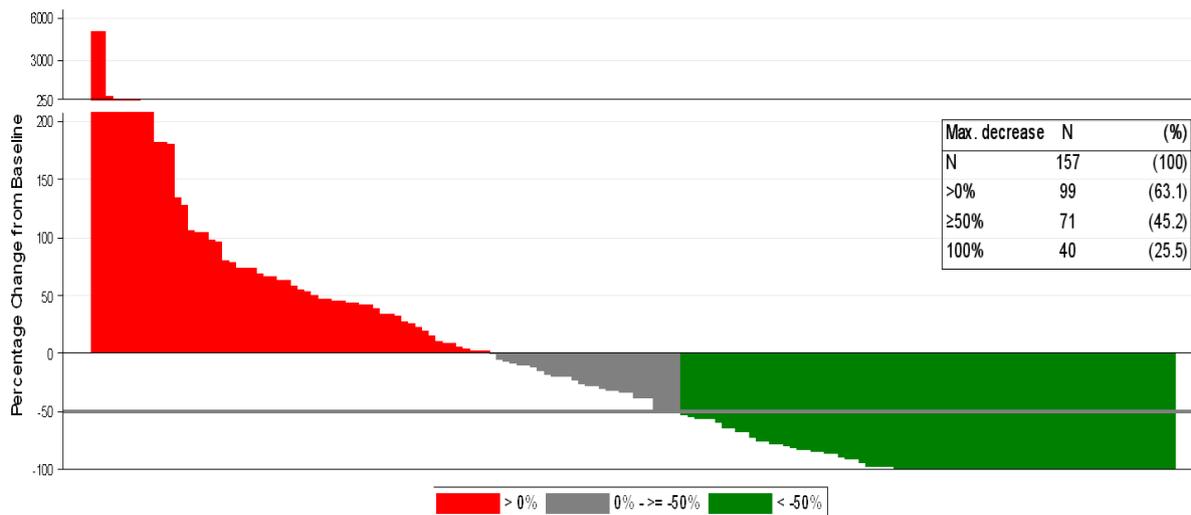
Basierend auf der Bewertung durch das EAC zeigten 40,5 % der Patienten ein Ansprechen unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec, wohingegen nur 2,3 % der Patienten unter der Behandlung mit GM-CSF ein Ansprechen erreichten. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung um 38,2 % (p-Wert < 0,0001) unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec gegenüber GM-CSF (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2]) (vgl. Tabelle 4-28). Ein vollständiges Ansprechen wurde von 16,6 % der Patienten und ein partielles Ansprechen von 23,9 % der Patienten unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec erreicht. Die Bewertung des EAC für den Endpunkt Gesamtansprechrate entsprach der Bewertung durch den Prüfarzt (vgl. Tabelle 4-28).

Im deskriptiven Vergleich¹⁹ zu weiteren Therapieoptionen (vgl. Tabelle 4-30) finden sich für Vemurafenib, Dabrafenib, Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib sowie Nivolumab und Pembrolizumab ähnliche Ansprechraten von 32 % bis 68 %. Unter der Behandlung mit Ipilimumab und Trametinib in der Monotherapie ergab sich bei einer Patientenpopulation im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine deutlich geringere Gesamtansprechrate (22 % bzw. 11 %).

Der Wirkmechanismus von Talimogen laherparepvec ist bisher einzigartig in der Therapie des malignen Melanoms. Talimogen laherparepvec bewirkt lokal in den injizierten Läsionen das Absterben von Tumorzellen, induziert gleichzeitig aber auch eine systemische Antitumor-Immunantwort, so dass auch nicht-injizierte, entfernt gelegene Läsionen bzw. Metastasen auf die Behandlung ansprechen (vgl. Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12).

In der Zielpopulation erreichten 63,1 % der Patienten eine Reduktion der Größe der injizierten Läsionen, 45,2 % der Patienten erzielten eine Größenreduktion der injizierten Läsionen um mindestens 50 % oder mehr, bei 25,5 % der Patienten wurde ein vollständiger Rückgang der injizierten Läsionen erreicht (vgl. Abbildung 4-11).

¹⁹ Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss beachtet werden, dass sich die betrachteten Studienpopulationen, auf die sich die Ergebnisse zur Gesamtansprechrate beziehen, hinsichtlich des Erkrankungsstadiums, des *BRAF*-Mutationsstatus sowie der Vorbehandlung zur OPTiM-Studienpopulation unterscheiden. Die Ergebnisse aus den Studien zu weiteren Therapieoptionen werden nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.



Systemic Effect Analysis Set (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)

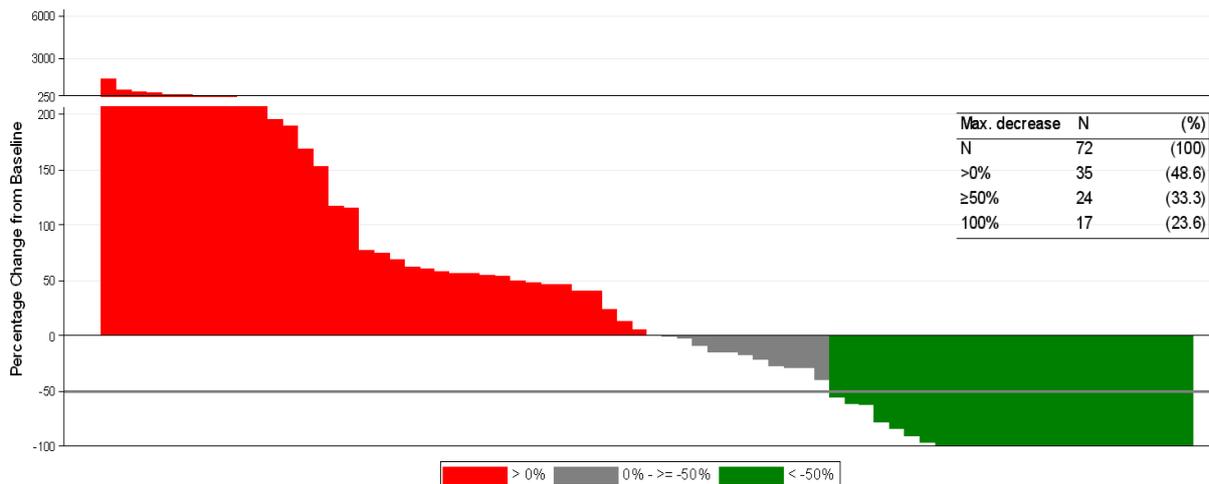
Das Systemic Effect Analysis Set umfasst alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Läsionen wurden durch den Prüfarzt vermessen. Die injizierten Läsionen umfassen Läsionen, die zu Studienbeginn vorhanden waren oder neu aufgetretene Läsionen, die behandelt wurden. Die Auswertung umfasst Patienten, für die Daten aus mindestens zwei Visiten vorliegen und keine Daten für die Auswertung fehlen.

Abbildung 4-11: Post-hoc Analyse - maximale Veränderung der Läsionsgröße gegenüber Studienbeginn je Patient unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec - Auswertung der injizierten Läsionen

N: Anzahl der Patienten im Analyseset

Quelle: (Amgen 2016)

Bei insgesamt 48,6 % der Patienten wurde zudem auch eine Reduktion der nicht-injizierten Läsionen erzielt (vgl. Abbildung 4-12). Mehr als 33 % der Patienten erreichten dabei eine Größenreduktion der nicht-injizierten Läsionen um 50 % oder mehr. Ein vollständiger Rückgang der nicht-injizierten Läsionen wurde bei 23,6 % der Patienten erreicht.



Systemic Effect Analysis Set (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung)

Das Systemic Effect Analysis Set umfasste alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Läsionen wurden durch den Prüfarzt vermessen. Die injizierten Läsionen umfassen Läsionen, die zu Studienbeginn vorhanden waren oder neu aufgetretene Läsionen, die behandelt wurden. Die Auswertung umfasst Patienten, für die Daten aus mindestens zwei Visiten vorliegen und keine Daten für die Auswertung fehlen.

Abbildung 4-12: Post-hoc Analyse - maximale Veränderung der Läsionsgröße gegenüber Studienbeginn je Patient unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec - Auswertung der nicht-injizierten Läsionen

N: Anzahl der Patienten im Analyseset

Quelle: (Amgen 2016)

Über alle auswertbaren Läsionen der Zielpopulation hinweg ergab sich für mehr als 81 % der injizierten Läsionen eine Reduktion in der Tumorgöße. Es zeigte sich für 71,2 % der injizierten Läsionen eine Größenreduktion um ≥ 50 % und 56,1 % der Läsionen sind vollständig zurückgegangen.

Ferner wurde bei mehr als 58 % der nicht-injizierten Läsionen eine Größenreduktion erzielt. So zeigte sich für 41,6 % der nicht-injizierten Läsionen eine Größenreduktion um ≥ 50 % und 28,8 % der Läsionen sind vollständig zurückgegangen (Amgen 2016).

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation der OPTiM-Studie (Stadium IIIB bis IV), einschließlich der Patienten mit Organmetastasen, wiesen darüber hinaus 11,3 % der Patienten eine Gesamtabnahme um ≥ 50 % der viszeralen Läsionen auf, die nicht mit Talimogen laherparepvec injiziert worden waren (Amgen 2015b).

Durch den lokalen und systemischen Effekt ist es möglich, eine dauerhafte Remission zu erreichen sowie die Krankheitsprogression zu verhindern oder zu verzögern. Hierdurch werden relevante Krankheitssymptome vermieden bzw. reduziert. Ferner können Folgetherapien, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen können, verhindert bzw. hinausgezögert werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des Lebensqualitätsfragebogens FACT-BRM erhoben. Der FACT-BRM-Fragebogen besteht aus vier Subskalen für körperliches, funktionelles, sozialfamiliäres und emotionales Wohlbefinden sowie zwei weiteren behandlungsspezifischen Subskalen zum körperlichen und mentalen Wohlbefinden.

Im Allgemeinen kann die Lebensqualität Einfluss auf die Compliance des Patienten sowie konsequente Therapiedurchführung ausüben (AWMF 2013). Die Beurteilung der Lebensqualität hängt im Wesentlichen vom subjektiven Empfinden und Erleben des Patienten ab. Unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec berichteten die Patienten über den Zeitraum von fünf Zyklen über eine konstante Lebensqualität. Die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zyklus 5 betrug für den FACT-BRM-Gesamtscore -1,24 Punkte und für den FACT-BRM TOI -2,75 Punkte.

Aufgrund der mäßigen Ergebnissicherheit im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM erfolgte nur eine deskriptive Darstellung. Basierend auf den vorliegenden Daten für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wird keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen.

Nebenwirkungen

In der Gesamtheit konnten die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec als gut kontrollierbar und behandelbar eingestuft werden. Insgesamt 98 % der unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec berichteten unerwünschten Ereignisse in der Gesamtpopulation der OPTiM-Studie (Stadium IIIB bis IV) hatten einen milden oder mäßigen Schweregrad.

Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec traten in der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) Fatigue, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeähnliche Erkrankungen und Übelkeit sowie Schmerzen an der Injektionsstelle als häufigste unerwünschte Ereignisse auf ($\geq 25\%$). Grippeähnliche Symptome gingen gewöhnlich innerhalb von 72 Stunden zurück. Das am häufigsten vorkommende unerwünschte Ereignis des Grades 3 oder höher war Schmerzen in den Extremitäten (2,5 %). Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren in beiden Behandlungsarmen mit einer vergleichbaren, geringen Häufigkeit zu verzeichnen. Es traten unter Talimogen laherparepvec keine tödlichen therapiebedingten unerwünschten Ereignisse auf.

Zusammenfassend weist Talimogen laherparepvec eine sehr gute Verträglichkeit auf.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Ansprechrate, Gesamtansprechrate und Sicherheit konnte in keiner der Subgruppen Anzeichen für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Ausmaß des Zusatznutzens

Talimogen laherparepvec ist die erste in Europa zugelassene immun-onkolytische Virustherapie und ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung und ist somit spezifisch bei Patienten in diesem nur regional metastasierten Stadium der Erkrankung bzw. bei alleiniger Haut- bzw. Lymphknotenfernmetastasierung zugelassen. Dies stellt eine bedeutende Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen für das fortgeschrittene Melanom speziell in diesen Stadien dar. Talimogen laherparepvec besitzt im Gegensatz zu bisherigen Therapien im Anwendungsgebiet einen dualen Wirkmechanismus, indem es zum einen lokal eine direkte Zerstörung der Tumorzellen induziert und zum anderen systemisch das zelluläre Immunsystem dahingehend stimuliert, die Tumorzellen selbst über eine verstärkte T-Zell-Antwort zu erkennen und zu zerstören. Talimogen laherparepvec wirkt bereits in Schritt 1 und Schritt 2 des „Cancer-Immunity Cycles“, indem es direkt zur Lyse von Tumorzellen und zur Freisetzung von GM-CSF sowie anschließender Antigen-Präsentation auf dendritischen Zellen führt (Harrington et al. 2015b).

Aufgrund des innovativen Wirkmechanismus einer onkolytischen Immuntherapie, der *BRAF*-unabhängigen Anwendbarkeit und der Zulassung speziell für Patienten im frühen metastasierten Krankheitsstadium stellt Talimogen laherparepvec eine weitere, notwendige Therapie des malignen Melanoms dar. Mit Talimogen laherparepvec ist es möglich, Patienten bereits im frühen metastasierten Krankheitsstadium mit einer sehr gut verträglichen immun-onkologischen Therapie, die sowohl lokal als auch systemisch wirkt, zu behandeln und hierdurch dauerhafte Remissionen zu erreichen und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Insgesamt verlängerte die Behandlung mit Talimogen laherparepvec das mediane Gesamtüberleben um 19,6 Monate gegenüber der Vergleichstherapie mit GM-CSF (41,1 Monate vs. 21,5 Monate). Weiterhin wurde mit Talimogen laherparepvec eine signifikante Verbesserung der dauerhaften Ansprechrates und Gesamtansprechrates um 24,0 % bzw. 38,2 % gegenüber dem Kontrollarm GM-CSF erzielt. Der Behandlungsvergleich nach der Korn-Methode von Dacarbazin, gp100 und GM-CSF zeigt zudem eine Gleichwertigkeit der drei Wirkstoffe auf (vgl. Abbildung 4-10). Die Behandlung mit Talimogen laherparepvec war nicht mit unerwünschten Ereignissen verbunden, die auf einen größeren Schaden gegenüber den weiteren bisher verfügbaren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet schließen lassen²⁰. In der Gesamtschau sowie aufgrund der Verhinderung eines Fortschreitens der Erkrankung und der signifikanten Verlängerung des Überlebens ist daher ein Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec gegeben.

Methodisch war es aufgrund des Studiendesigns der Zulassungsstudie und der Abweichung zwischen Studienpopulation und Zielpopulation nicht möglich, der geforderten Unterteilung

²⁰ Die Ergebnisse aus den Studien zu weiteren Therapieoptionen werden nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

in Teilpopulationen (vgl. Abschnitt 4.2.1 sowie Modul 3A, Abschnitt 3.1) zum Vergleich mit der ZVT nachzukommen. Dies ist hierdurch begründet:

Die mit Talimogen laherparepvec behandelte Patientenpopulation konnte nicht vollumfänglich bezüglich des *BRAF*-V600-Mutationsstatus charakterisiert und unterteilt werden, da eine regelhafte Testung des *BRAF*-V600-Mutationsstatus zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten in die OPTiM-Studie noch nicht klinischer Standard war. Aus diesem Grund und aufgrund des Fehlens von RCT für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nach Bucher, konnte der Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec nicht vollumfänglich für die vom G-BA definierten Teilpopulationen getrennt dargelegt werden. Die Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation anhand der Subgruppenmerkmale *BRAF*-Mutationsstatus und Therapielinie adressiert den vom G-BA vorgenommenen Therapiesplit für verschiedene Teilpopulationen. In den Subgruppenanalysen konnte weder für das Merkmal *BRAF*-Mutationsstatus noch für die Therapielinie eine Effektmodifikation beobachtet werden. Demnach sind die dargestellten Effekte robust und treten unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Therapielinie auf.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der zweiarmigen OPTiM-Studie (Zielpopulation) eine signifikante Überlegenheit von Talimogen laherparepvec im Vergleich zum Studienkomparator hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit bei dieser kleinen und spezifischen Patientenpopulation. Die Effekte sind zudem konsistent über alle Subgruppen hinweg.

Aufgrund der beschriebenen inhaltlichen und formalen Gründe wird ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Talimogen laherparepvec für die gesamte Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) abgeleitet.

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 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	Nicht quantifizierbar

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 nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) 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 2006²⁴) 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)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²¹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
OPTiM 005/05 (NCT00769704, 2008-006140-20)	Studienbericht (Amgen 2014) Studienprotokoll (Amgen 2013b) Statistischer Analyseplan (Amgen 2013d) Studienregisterberichte: clinicaltrials.gov : NCT00769704 (BioVex Limited 2016b) clinicaltrialsregister.eu : 2008-006140-20 (BioVex Inc 2016b) ICTRP: NCT00769704 (BioVex Limited 2016a) EUCTR2008-006140-20-GB (BioVex Inc 2016a) Publikationen: (Andtbacka et al. 2015, Harrington et al. 2015a, Kaufman et al. 2015)
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. American Cancer Society (ACS). 2015. Melanoma Skin Cancer.
2. Amgen GmbH (Amgen). 2012. Extended Use Clinical Study Protocol 005/05-E - An Extension Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Use Treatment with OncoVEXGM-CSF or GM-CSF for Eligible Melanoma Patients Participating in Study 005/05.

3. Amgen GmbH (Amgen). 2013a. Clinical Study Report 005/05-E - An Extension Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Use Treatment with OncoVEXGM-CSF or GM-CSF for Eligible Melanoma Patients Participating in Study 005/05.
4. Amgen GmbH (Amgen). 2013b. Clinical Study Protocol 005/05 - A Randomized Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with OncoVEXGM-CSF Compared to Subcutaneously Administered GM-CSF in Melanoma Patients with Unresectable Stage IIIb, IIIc and IV Disease.
5. Amgen GmbH (Amgen). 2013c. Statistical Analysis Plan 005/05-E - An Extension Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Use Treatment with OncoVEXGM-CSF or GM-CSF for Eligible Melanoma Patients Participating in Study 005/05.
6. Amgen GmbH (Amgen). 2013d. Statistical Analysis Plan 005/05 - A Randomized Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with OncoVEXGM-CSF Compared to Subcutaneously Administered GM-CSF in Melanoma Patients with Unresectable Stage IIIb, IIIc and IV Disease.
7. Amgen GmbH (Amgen). 2014. Clinical Study Report 005/05 - A Randomized Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with OncoVEXGM-CSF Compared to Subcutaneously Administered GM-CSF in Melanoma Patients with Unresectable Stage IIIb, IIIc, and IV Disease.
8. Amgen GmbH (Amgen). 2015a. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Imlygic®.
9. Amgen GmbH (Amgen). 2015b. Fachinformation. IMLYGIC® 10⁶ / 10⁸ Plaquebildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. Stand der Information Dezember 2015.
10. Amgen GmbH (Amgen). 2016. Nachberechnungen zur Zielpopulation, Studie 005/05 (Stand: Mai 2016).
11. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., et al. 2015. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(25): 2780-2788.
12. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand.
13. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF (AWMF). 2013. Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ Version 1.1 - Februar 2013. Langfassung.
14. Balch C.M., Gershenwald J.E., et al. 2009. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(36): 6199-6206.
15. BioVex Inc. 2016a. EUCTR2008-006140-20-GB (ICTRP): A Randomized Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment With OncoVEXGMCSF Compared to Subcutaneously Administered GMCSF in Melanoma Patients With Unresectable Stage IIIb, IIIc and IV Disease. Zugriff 14.04.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006140-20-GB>

16. BioVex Inc. 2016b. 2008-006140-20 (clinicaltrialsregister.eu): A Randomized Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with OncoVEX GMCSF Compared to Subcutaneously Administered GMCSF in Melanoma Patients with Unresectable Stage IIIb, IIIc and IV Disease. Zugriff 14.04.2016. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-006140-20+>
17. BioVex Inc. 2016c. EUCTR2010-021070-11-GB (ICTRP): An Extension Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Use. Zugriff 21.04.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021070-11-GB>
18. BioVex Inc. 2016d. 2010-021070-11 (clinicaltrialsregister.eu): An Extension Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Use Treatment with OncoVEX GM-CSF or GM-CSF for Eligible Melanoma Patients Participating in Study 005/05. Zugriff 21.04.2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021070-11
19. BioVex Limited. 2016a. NCT00769704 (ICTRP): A Randomized Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment With OncoVEXGMCSF Compared to Subcutaneously Administered GMCSF in Melanoma Patients With Unresectable Stage IIIb, IIIc and IV Disease. Zugriff 14.04.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00769704>
20. BioVex Limited. 2016b. NCT00769704 (clinicaltrials.gov): Efficacy and Safety Study of Talimogene Laherparepvec Compared to Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GMCSF) in Melanoma. Zugriff 14.04.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769704>
21. BioVex Limited. 2016c. NCT01368276 (ICTRP): An Extended Use Study of Safety and Efficacy of OncoVEXGM-CSF in Melanoma. Zugriff 21.04.2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01368276>
22. BioVex Limited. 2016d. NCT01368276 (clinicaltrials.gov): An Extended Use Study of Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec in Melanoma. Zugriff 21.04.2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01368276>
23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 2012. GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist.
24. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 2014. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv).
25. Bucher H.C., Guyatt G.H., et al. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6): 683-691.
26. Chapman P.B., Hauschild A., et al. 2011. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine* 364(26): 2507-2516.
27. European Medicines Agency (EMA). 2012a. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.
28. European Medicines Agency (EMA). 2012b. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.

29. Escudier B., Szczylik C., et al. 2009. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(8): 1280-1289.
30. Flaherty K.T., Robert C., et al. 2012. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine* 367(2): 107-114.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-069.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. April 2015.
33. Grouven U., Bender R., et al. 2007. Der Kappa-Koeffizient. Artikel Nr. 23 der Statistik-Serie in der DMW [The kappa coefficient]. *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1: e65-68.
34. Harrington K.J., Andtbacka R.H., et al. 2015a. Disease Characteristics, Treatment Outcomes and Safety with Talimogene Laherparepvec vs GM-CSF in Patients with Stage IIIB/C and IVM1a Melanoma in OPTiM. Amgen Data on File.
35. Harrington K.J., Puzanov I., et al. 2015b. Clinical development of talimogene laherparepvec (T-VEC): a modified herpes simplex virus type-1-derived oncolytic immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 15(12): 1389-1403.
36. Hauschild A., Grob J.J., et al. 2012. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380(9839): 358-365.
37. Hauschild A., Grobb J., et al. 2014. An update on overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (D) vs. Dacarbazine (DTIC) in patients (PTS) with BRAF V 600E mutation-positive metastatic melanoma (MM). *Annals of Oncology*, 25(4): iv374-iv393.
38. Hodi F.S., O'Day S.J., et al. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 363(8): 711-723.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. Allgemeine Methoden. Version 4.2 vom 22.04.2015.
40. Kaufman H.L., Andtbacka R.H.I., et al. 2015. Primary and Final Overall Survival From OPTiM, a Randomized Phase 3 Trial of Talimogen Laherparepvec (T-VEC) Versus Subcutaneous (SC) Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF) for the Treatment of Unresected Stage IIIB/C/IV Melanoma. Amgen Data on File.
41. Klug SJ, Schoffer O, et al. 2012 Hauttumoren. Update Epidemiologie malignes Melanom in Deutschland. 30. Deutscher Krebskongress 23. Februar 2012.
42. Korn E.L., Liu P.Y., et al. 2008. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(4): 527-534.
43. Larkin J., Ascierto P.A., et al. 2014. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine* 371(20): 1867-1876.

44. Larkin J., Chiarion-Sileni V., et al. 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine* 373(1): 23-34.
45. McArthur G.A., Chapman P.B., et al. 2014. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology* 15(3): 323-332.
46. Paterson A.G., Trask P.C., et al. 2005. Validation of the FACT-BRM with interferon-alpha treated melanoma patients. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 14(1): 133-139.
47. Quinn C., Ma Q., et al. 2016. Indirect Treatment Comparison of Talimogene Laherparepvec Compared with Ipilimumab and Vemurafenib for the Treatment of Patients with Metastatic Melanoma. *Adv Ther* 33(4): 643-657.
48. Ribas A., Puzanov I., et al. 2015. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 16(8): 908-918.
49. Robert Koch-Institut (RKI). 2015. Krebs in Deutschland 2011 / 2012.
50. Robert C., Karaszewska B., et al. 2015a. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *The New England journal of medicine* 372(1): 30-39.
51. Robert C., Long G.V., et al. 2015b. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine* 372(4): 320-330.
52. Thompson J.F., Scolyer R.A., et al. 2005. Cutaneous melanoma. *Lancet* 365(9460): 687-701.
53. Weber J.S., D'Angelo S.P., et al. 2015. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 16(4): 375-384.
54. World Health Organization (WHO). 1979. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland).
55. Wong S.S., Wilczynski N.L., et al. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA* 94(4): 451-455.
56. Yost K.J., Sorensen M.V., et al. 2005. Using multiple anchor- and distribution-based estimates to evaluate clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Biologic Response Modifiers (FACT-BRM) instrument. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 8(2): 117-127.

Anhang 4-A: Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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 ²⁵] - 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

²⁵ 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. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	921.358
3	CT DOWN MELANOMA	1.385
4	CT DOWN SKIN NEOPLASMS	1.011
5	FT=MELANOM?	2.233
6	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMOR? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	1.573
7	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR N#EVOCARCINOM?)	1
8	3 TO 7	3.130
9	FT=MALIGNANT?	5.127
10	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	30.352
11	9 TO 10	34.705
12	FT=(TALIMOGEN# OR LAHERPAREPVEC)	5
13	FT=(T-VEC OR T VEC OR TVEC)	5
14	FT=(ONCOVEX OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEXGMCSF)	4
15	FT=(IMLYGIC OR TALMINOGEN#)	0
16	12 TO 15	9
17	8 AND 11 AND 16	4
18	17 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	4
19	17 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	4
20	17 NOT (19 NOT (18 AND 19))	4
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.299.256 Hits)		
AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
21	ME60	25.894.780
22	CT DOWN MELANOMA	78.806
23	CT DOWN SKIN NEOPLASMS	105.311
24	FT=MELANOM?	106.677
25	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMOR? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	115.269
26	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR N#EVOCARCINOM?)	699
27	22 TO 26	189.994
28	FT=MALIGNANT?	315.184
29	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	450.235
30	28 TO 29	730.642
31	FT=(TALIMOGEN# OR LAHERPAREPVEC)	31
32	FT=(T-VEC OR T VEC OR TVEC)	31
33	FT=(ONCOVEX OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEXGMCSF)	17
34	FT=(IMLYGIC OR TALMINOGEN#)	6
35	31 TO 34	59
36	27 AND 30 AND 35	29
37	36 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	26
38	36 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	12
39	36 NOT (38 NOT (37 AND 38))	28
40	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90.133
41	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	407.883
42	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.109
43	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	101.109
44	CT=RANDOMIZATION	85.683
45	CT=DOUBLE BLIND STUDY	133.236
46	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25.115

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
47	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.612
48	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.133
49	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.311
50	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7.069
51	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	230
52	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.594
53	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	68.865
54	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	45.867
55	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.494.034
56	(46 TO 54) AND 55	36.530
57	40 TO 45 OR 56	680.861
58	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	407.883
59	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	434.201
60	PLACEBO/(TI; AB; CT)	174.843
61	58 TO 60	692.999
62	39 AND 57	5
63	39 AND 61	6
64	62 OR 63	7
65	64 AND LA=(ENGL; GERM)	7
a: Suchschritt 1-20: siehe Suche in der Cochrane-Datenbank AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Datenbankname	EM74 (EMBASE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
66	EM74	27.483.118
67	CT DOWN MELANOMA	116.022
68	CT DOWN SKIN TUMOR	281.125
69	FT=MELANOM?	148.538
70	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMOR? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	81.832
71	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR NEVOCARCINOM?)	375
72	67 TO 71	403.940
73	CT=METASTATIC MELANOMA	4.930
74	FT=MALIGNANT?	430.829
75	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	640.666
76	73 TO 75	1.020.442
77	CT=TALIMOGENE LAHERPAREPVEC	260
78	TE=TALIMOGENE LAHERPAREPVEC	168
79	FT=(TALIMOGEN# OR LAHERPAREPVEC)	217
80	FT=(T-VEC OR T VEC OR TVEC)	87
81	FT=(ONCOVEX OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEXGMCSF)	131
82	FT=(IMLYGIC OR TALMINOGEN#)	10
83	77 TO 82	303
84	72 AND 76 AND 83	154
85	84 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	154
86	84 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	60
87	84 NOT (86 NOT (85 AND 86))	154
88	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	205.091
89	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	405.980
90	CT=OPEN STUDY	22.479
91	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	19.760

Datenbankname	EM74 (EMBASE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
92	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	19.990
93	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	819
94	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	52.445
95	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	22.725
96	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2.070
97	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7.191
98	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	132.950
99	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	64.679
100	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6.017.421
101	(91 TO 99) AND 100	89.875
102	88 TO 90 OR 101	528.960
103	RANDOM?/(TI; AB)	1.060.223
104	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	367.225
105	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	166.510
106	103 TO 105	1.285.696
107	87 AND 102	57
108	87 AND 106	40
109	107 OR 108	65
110	109 NOT SU=MEDLINE	64
111	110 AND LA=(ENGL; GERM)	64
112	CCTR93; ME60; EM74	54.299.256
113	20 OR 65 OR 111	75
114	check duplicates: unique in s=113	68
115	111 AND 114	59
a: Suchschritt 1-65: Siehe Suche in der Cochrane-und MEDLINE-Datenbank		
AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Suche nach Talimogen laherparepvec (Eigenstudien)***

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	921.358
3	CT DOWN MELANOMA	1.385
4	CT DOWN SKIN NEOPLASMS	1.011
5	FT=MELANOM?	2.233
6	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMO#R? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	1.573
7	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR N#EVOCARCINOM?)	1
8	3 TO 7	3.130
9	FT=MALIGNANT?	5.127
10	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	30.352
11	9 TO 10	34.705
12	FT=(TALIMOGEN# OR LAHERPAREPVEC)	5
13	FT=(T-VEC OR T VEC OR TVEC)	5
14	FT=(ONCOVEX OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEXGMCSF)	4
15	FT=(IMLYGIC OR TALMINOGEN#)	0
16	12 TO 15	9
17	8 AND 11 AND 16	4
18	17 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	4
19	17 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	4
20	17 NOT (19 NOT (18 AND 19))	4
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.299.256 Hits)		
AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
21	ME60	25.894.780
22	CT DOWN MELANOMA	78.806
23	CT DOWN SKIN NEOPLASMS	105.311
24	FT=MELANOM?	106.677
25	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMOR? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	115.269
26	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR N#EVOCARCINOM?)	699
27	22 TO 26	189.994
28	FT=MALIGNANT?	315.184
29	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	450.235
30	28 TO 29	730.642
31	FT=(TALIMOGEN# OR LAHERPAREPVEC)	31
32	FT=(T-VEC OR T VEC OR TVEC)	31
33	FT=(ONCOVEX OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEXGMCSF)	17
34	FT=(IMLYGIC OR TALMINOGEN#)	6
35	31 TO 34	59
36	27 AND 30 AND 35	29
37	36 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	26
38	36 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	12
39	36 NOT (38 NOT (37 AND 38))	28
40	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90.133
41	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	407.883
42	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.109
43	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	101.109
44	CT=RANDOMIZATION	85.683
45	CT=DOUBLE BLIND STUDY	133.236
46	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25.115

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
47	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.612
48	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.133
49	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.311
50	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7.069
51	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	230
52	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.594
53	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	68.865
54	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	45.867
55	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.494.034
56	(46 TO 54) AND 55	36.530
57	40 TO 45 OR 56	680.861
58	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	407.883
59	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	434.201
60	PLACEBO/(TI; AB; CT)	174.843
61	58 TO 60	692.999
62	39 AND 57	5
63	39 AND 61	6
64	62 OR 63	7
65	64 AND LA=(ENGL; GERM)	7
a: Suchschritt 1-20: siehe Suche in der Cochrane-Datenbank AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Datenbankname	EM74 (EMBASE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
66	EM74	27.483.118
67	CT DOWN MELANOMA	116.022
68	CT DOWN SKIN TUMOR	281.125
69	FT=MELANOM?	148.538
70	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMOR? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	81.832
71	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR NEVOCARCINOM?)	375
72	67 TO 71	403.940
73	CT=METASTATIC MELANOMA	4.930
74	FT=MALIGNANT?	430.829
75	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	640.666
76	73 TO 75	1.020.442
77	CT=TALIMOGENE LAHERPAREPVEC	260
78	TE=TALIMOGENE LAHERPAREPVEC	168
79	FT=(TALIMOGEN# OR LAHERPAREPVEC)	217
80	FT=(T-VEC OR T VEC OR TVEC)	87
81	FT=(ONCOVEX OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEXGMCSF)	131
82	FT=(IMLYGIC OR TALMINOGEN#)	10
83	77 TO 82	303
84	72 AND 76 AND 83	154
85	84 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	154
86	84 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	60
87	84 NOT (86 NOT (85 AND 86))	154
88	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	205.091
89	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	405.980
90	CT=OPEN STUDY	22.479
91	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	19.760

Datenbankname	EM74 (EMBASE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
92	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	19.990
93	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	819
94	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	52.445
95	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	22.725
96	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2.070
97	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7.191
98	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	132.950
99	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	64.679
100	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6.017.421
101	(91 TO 99) AND 100	89.875
102	88 TO 90 OR 101	528.960
103	RANDOM?/(TI; AB)	1.060.223
104	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	367.225
105	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	166.510
106	103 TO 105	1.285.696
107	87 AND 102	57
108	87 AND 106	40
109	107 OR 108	65
110	109 NOT SU=MEDLINE	64
111	110 AND LA=(ENGL; GERM)	64
112	CCTR93; ME60; EM74	54.299.256
113	20 OR 65 OR 111	75
114	check duplicates: unique in s=113	68
115	111 AND 114	59
a: Suchschritt 1-65: Siehe Suche in der Cochrane-und MEDLINE-Datenbank		
AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Suche nach GM-CSF (Fremdstudien)

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	921.358
3	CT DOWN MELANOMA	1.385
4	CT DOWN SKIN NEOPLASMS	1.011
5	FT=MELANOM?	2.233
6	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMOR? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	1.573
7	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR N#EVOCARCINOM?)	1
8	3 TO 7	3.130
9	FT=MALIGNANT?	5.127
10	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	30.352
11	9 TO 10	34.705
12	CT=GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR	512
13	FT=(GM-CSF OR GM CSF OR GMCSF)	1.093
14	FT=GRANULOCYTE-MACROPHAG?, COLONY-STIMULATING FACTOR?	1.009
15	FT=(LEUKINE OR SARGRAMOSTIM#)	53
16	FT=(TUMOR-CELL HUMAN GM, COLONY-STIMULATING FACTOR? OR HISTAMINE-PRODUCING, CELL-STIMULATING FACTOR?)	0
17	FT=(CSF-2 OR TC-GM-CSF OR CSF-GM)	53
18	12 TO 17	1.512
19	8 AND 11 AND 18	47
20	19 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	45
21	19 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	13
22	19 NOT (21 NOT (20 AND 21))	47
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.299.256Hits)		
AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
23	ME60	25.894.780
24	CT DOWN MELANOMA	78.806
25	CT DOWN SKIN NEOPLASMS	105.311
26	FT=MELANOM?	106.677
27	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMO#R? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	115.269
28	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR N#EVOCARCINOM?)	699
29	24 TO 28	189.994
30	FT=MALIGNANT?	315.184
31	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	450.235
32	30 TO 31	730.642
33	CT=GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR	14.254
34	TE=GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR	14.254
35	FT=(GM-CSF OR GM CSF OR GMCSF)	16.905
36	FT=GRANULOCYTE-MACROPHAG?, COLONY-STIMULATING FACTOR?	19.654
37	FT=(LEUKINE OR SARGRAMOSTIM#)	192
38	FT=(TUMOR-CELL HUMAN GM, COLONY-STIMULATING FACTOR? OR HISTAMINE-PRODUCING, CELL-STIMULATING FACTOR?)	10
39	FT=(CSF-2 OR TC-GM-CSF OR CSF-GM)	1.184
40	33 TO 39	24.649
41	29 AND 32 AND 40	375
42	41 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	336
43	41 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	161

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
44	41 NOT (43 NOT (42 AND 43))	337
45	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90.133
46	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	407.883
47	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.109
48	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	101.109
49	CT=RANDOMIZATION	85.683
50	CT=DOUBLE BLIND STUDY	133.236
51	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25.115
52	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.612
53	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.133
54	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.311
55	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7.069
56	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	230
57	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.594
58	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	68.865
59	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	45.867
60	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.494.034
61	(51 TO 59) AND 60	36.530
62	45 TO 50 OR 61	680.861
63	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	407.883
64	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	434.201
65	PLACEBO/(TI; AB; CT)	174.843
66	63 TO 65	692.999
67	44 AND 62	46
68	44 AND 66	40
69	67 OR 68	50
70	69 AND LA=(ENGL; GERM)	50

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
a: Suchschritt 1-22: Siehe Suche in der Cochrane-Datenbank		
AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Datenbankname	EM74 (EMBASE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
71	EM74	27.483.118
72	CT DOWN MELANOMA	116.022
73	CT DOWN SKIN TUMOR	281.125
74	FT=MELANOM?	148.538
75	FT=(SKIN, ### CANCER? OR SKIN, ### NEOPLASM? OR SKIN, ### TUMOR? OR SKIN, ### CARCINOM? OR SKIN, ### MALIGNANC?)	81.832
76	FT=(MELANOCYTOBLASTOM? OR MELANOBLASTOM? OR MELANOCARCINOM? OR N#EVOCARCINOM?)	375
77	72 TO 76	403.940
78	CT=METASTATIC MELANOMA	4.930
79	FT=MALIGNANT?	430.829
80	FT=(ADVANCED? OR METASTATIC?)	640.666
81	78 TO 80	1.020.442
82	(GM-CSF OR GM CSF OR GMCSF)/(TI; AB)	22.412
83	GRANULOCYTE-MACROPHAG?, COLONY-STIMULATING FACTOR?/(TI; AB)	14.198
84	(LEUKINE OR SARGRAMOSTIM#)/(TI; AB)	236

Datenbankname	EM74 (EMBASE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
85	(TUMOR-CELL HUMAN GM, COLONY-STIMULATING FACTOR? OR HISTAMINE-PRODUCING, CELL-STIMULATING FACTOR?)/(TI; AB)	10
86	(CSF-2 OR TC-GM-CSF OR CSF-GM)/(TI; AB)	1.579
87	82 TO 86	27.715
88	77 AND 81 AND 87	568
89	88 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	528
90	88 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	230
91	88 NOT (90 NOT (89 AND 90))	530
92	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	205.091
93	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	405.980
94	CT=OPEN STUDY	22.479
95	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	19.760
96	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	19.990
97	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	819
98	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	52.445
99	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	22.725
100	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2.070
101	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7.191
102	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	132.950
103	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	64.679
104	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6.017.421
105	(95 TO 103) AND 104	89.875
106	92 TO 94 OR 105	528.960
107	RANDOM?/(TI; AB)	1.060.223
108	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	367.225

Datenbankname	EM74 (EMBASE)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	01.04.2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)	
No^a	Suchbegriffe	Ergebnis
109	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	166.510
110	107 TO 109	1.285.696
111	91 AND 106	111
112	91 AND 110	79
113	111 OR 112	129
114	113 NOT SU=MEDLINE	127
115	114 AND LA=(ENGL; GERM)	125
116	CCTR93; ME60; EM74	54.299.256
117	22 OR 70 OR 115	222
118	check duplicates: unique in s=117	158
119	115 AND 118	90
a: Suchschritt 1-70: Siehe Suche in der Cochrane-und MEDLINE-Datenbank AB: Abstract; CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien - Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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. 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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	IMLYGIC OR TALIMOGEN LAHERPAREPVEC OR TALIMOGENE LAHERPAREPVEC OR TVEC OR T-VEC OR T VEC OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEX [Search Terms] AND 2, 3, 4 [Phase]
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	IMLYGIC OR "TALIMOGEN LAHERPAREPVEC" OR "TALIMOGENE LAHERPAREPVEC" OR TVEC OR T-VEC OR "T VEC" OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEX* [Suchschlitz] AND Phase Two, Phase Three, Phase Four [Select Trial Phase]
Treffer	11

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	IMLYGIC OR TALIMOGEN LAHERPAREPVEC OR TALIMOGENE LAHERPAREPVEC OR TVEC OR T-VEC OR T VEC OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEX [Suchschlitz]
Treffer	47

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie 1	IMLYGIC [Title] ODER IMLYGIC [Active Substance] ODER IMLYGIC [Product name/code] ODER IMLYGIC [Textfelder] ODER TALIMOGEN LAHERPAREPVEC [Title] ODER TALIMOGEN LAHERPAREPVEC [Active Substance] ODER TALIMOGEN LAHERPAREPVEC [Product name/code] ODER TALIMOGEN LAHERPAREPVEC [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 1	2
Suchstrategie 2	TVEC [Title] ODER TVEC [Active Substance] ODER TVEC [Product name/code] ODER TVEC [Textfelder] ODER T-VEC [Title] ODER T-VEC [Active Substance] ODER T-VEC [Product name/code] ODER T-VEC [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 2	0
Suchstrategie 3	T VEC [Title] ODER T VEC [Active Substance] ODER T VEC [Product name/code] ODER T VEC [Textfelder] ODER ONCOVEXGM-CSF [Title] ODER ONCOVEXGM-CSF [Active Substance] ODER ONCOVEXGM-CSF [Product name/code] ODER ONCOVEXGM-CSF [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 3	0

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Suchstrategie 4	T?VEC [Title] ODER T?VEC [Active Substance] ODER T?VEC [Product name/code] ODER T?VEC [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 4	4
Suchstrategie 5	ONCOVEX? [Title] ODER ONCOVEX? [Active Substance] ODER ONCOVEX? [Product name/code] ODER ONCOVEX? [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 5	0
Suchstrategie 6	TALIMOGENE LAHERPAREPVEC [Title] ODER TALIMOGENE LAHERPAREPVEC [Active Substance] ODER TALIMOGENE LAHERPAREPVEC [Product name/code] ODER TALIMOGENE LAHERPAREPVEC [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 6	3
Treffer gesamt	4 (ohne Duplikate)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Talimogen laherparepvec (Eigenstudien)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	IMLYGIC OR TALIMOGEN LAHERPAREPVEC OR TALIMOGENE LAHERPAREPVEC OR TVEC OR T-VEC OR T VEC OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEX [Search Terms] AND 2, 3, 4 [Phase]
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	IMLYGIC OR "TALIMOGEN LAHERPAREPVEC" OR "TALIMOGENE LAHERPAREPVEC" OR TVEC OR T-VEC OR "T VEC" OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEX* [Suchschlitz] AND Phase Two, Phase Three, Phase Four [Select Trial Phase]
Treffer	11

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	IMLYGIC OR TALIMOGEN LAHERPAREPVEC OR TALIMOGENE LAHERPAREPVEC OR TVEC OR T-VEC OR T VEC OR ONCOVEXGM-CSF OR ONCOVEX [Suchschlitz]
Treffer	47

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie 1	IMLYGIC [Title] ODER IMLYGIC [Active Substance] ODER IMLYGIC [Product name/code] ODER IMLYGIC [Textfelder] ODER TALIMOGEN LAHERPAREPVEC [Title] ODER TALIMOGEN LAHERPAREPVEC [Active Substance] ODER TALIMOGEN LAHERPAREPVEC [Product name/code] ODER TALIMOGEN LAHERPAREPVEC [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 1	2
Suchstrategie 2	TVEC [Title] ODER TVEC [Active Substance] ODER TVEC [Product name/code] ODER TVEC [Textfelder] ODER T-VEC [Title] ODER T-VEC [Active Substance] ODER T-VEC [Product name/code] ODER T-VEC [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 2	0

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Suchstrategie 3	T VEC [Title] ODER T VEC [Active Substance] ODER T VEC [Product name/code] ODER T VEC [Textfelder] ODER ONCOVEXGM-CSF [Title] ODER ONCOVEXGM-CSF [Active Substance] ODER ONCOVEXGM-CSF [Product name/code] ODER ONCOVEXGM-CSF [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 3	0
Suchstrategie 4	T?VEC [Title] ODER T?VEC [Active Substance] ODER T?VEC [Product name/code] ODER T?VEC [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 4	4
Suchstrategie 5	ONCOVEX? [Title] ODER ONCOVEX? [Active Substance] ODER ONCOVEX? [Product name/code] ODER ONCOVEX? [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 5	0
Suchstrategie 6	TALIMOGENE LAHERPAREPVEC [Title] ODER TALIMOGENE LAHERPAREPVEC [Active Substance] ODER TALIMOGENE LAHERPAREPVEC [Product name/code] ODER TALIMOGENE LAHERPAREPVEC [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 6	3
Treffer gesamt	4 (ohne Duplikate)

Suche nach GM-CSF (Fremdstudien)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	(GM-CSF OR GM CSF OR GMCSF OR CSF-2 OR TC-GM-CSF OR CSF-GM OR COLONY-STIMULATING FACTOR OR GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR OR HISTAMINE-PRODUCING CELL-STIMULATING FACTOR OR SARGRAMOSTIM OR LEUKINE OR TUMOR-CELL HUMAN GM) AND MELANOMA [Search Terms] AND 2, 3, 4 [Phase]
Treffer	64

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	(GM-CSF OR "GM CSF" OR GMCSF OR CSF-2 OR TC-GM-CSF OR CSF-GM OR "COLONY-STIMULATING FACTOR" OR "GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR" OR "HISTAMINE-PRODUCING CELL-STIMULATING FACTOR" OR SARGRAMOSTIM OR LEUKINE OR "TUMOR-CELL HUMAN GM") AND MELANOMA [Suchschlitz der Advanced Trial Search] AND Phase Two, Phase Three, Phase Four [Select Trial Phase]
Treffer	8

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie	GM-CSF AND MELANOMA OR GM CSF AND MELANOMA OR GMCSF AND MELANOMA OR CSF-2 AND MELANOMA OR TC-GM-CSF AND MELANOMA OR CSF-GM AND MELANOMA OR COLONY-STIMULATING FACTOR AND MELANOMA OR GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR AND MELANOMA OR HISTAMINE-PRODUCING CELL-STIMULATING FACTOR AND MELANOMA OR SARGRAMOSTIM AND MELANOMA OR LEUKINE AND MELANOMA OR TUMOR-CELL HUMAN GM AND MELANOMA [Suchschlitz der Standardsuche]
Treffer	79

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.04.2016
Suchstrategie 1	GM-CSF [Textfelder] OR GM CSF [Textfelder] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 1	1
Suchstrategie 2	GM-CSF [Titel] OR GM CSF [Titel] AND MELANOMA [Titel] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 2	0
Suchstrategie 3	GM-CSF [Active substance] OR GM CSF [Active substance] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 3	0
Suchstrategie 4	GM-CSF [Product name/code] OR GM CSF [Product name/code] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 4	0
Suchstrategie 5	GMCSF [Textfelder] OR CSF-2 [Textfelder] OR TC-GM-CSF [Textfelder] OR CSF-GM [Textfelder] OR COLONY-STIMULATING FACTOR [Textfelder] OR GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR [Textfelder] OR HISTAMINE-PRODUCING CELL-STIMULATING FACTOR [Textfelder] OR SARGRAMOSTIM [Textfelder] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 5	0
Suchstrategie 6	LEUKINE [Textfelder] OR TUMOR-CELL HUMAN GM [Textfelder] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 6	0

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Suchstrategie 7	GMCSF [Titel] OR CSF-2 [Titel] OR TC-GM-CSF [Titel] OR CSF-GM [Titel] OR COLONY-STIMULATING FACTOR [Titel] OR GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR [Titel] OR HISTAMINE-PRODUCING CELL-STIMULATING FACTOR [Titel] OR SARGRAMOSTIM [Titel] AND MELANOMA [Titel] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 7	0
Suchstrategie 8	LEUKINE [Titel] OR TUMOR-CELL HUMAN GM [Titel] AND MELANOMA [Titel] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 8	0
Suchstrategie 9	GMCSF [Active substance] OR CSF-2 [Active substance] OR TC-GM-CSF [Active substance] OR CSF-GM [Active substance] OR COLONY-STIMULATING FACTOR [Active substance] OR GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR [Active substance] OR HISTAMINE-PRODUCING CELL-STIMULATING FACTOR [Active substance] OR SARGRAMOSTIM [Active substance] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 9	0
Suchstrategie 10	LEUKINE [Active substance] OR TUMOR-CELL HUMAN GM [Active substance] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 10	0

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Suchstrategie 11	GMCSF [Product name/code] OR CSF-2 [Product name/code] OR TC-GM-CSF [Product name/code] OR CSF-GM [Product name/code] OR COLONY-STIMULATING FACTOR [Product name/code] OR GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR [Product name/code] OR HISTAMINE-PRODUCING CELL-STIMULATING FACTOR [Product name/code] OR SARGRAMOSTIM [Product name/code] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 11	0
Suchstrategie 12	LEUKINE [Product name/code] OR TUMOR-CELL HUMAN GM [Product name/code] AND MELANOMA [Textfelder] AND Phase II, III, IV [Trial phase]
Treffer Suche 12	0
Treffer gesamt	1

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der bibliografischen Literaturrecherche bei der Bewertung auf Titel- bzw. Abstractebene konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Talimogen laherparepvec (Eigenstudien)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Andtbacka R., Collichio F., et al. 2013a. Optim: A multicenter, randomized phase 3 trial of talimogene laherparepvec versus subcutaneous GM-CSF for the treatment of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology.	Publikationstyp
2	Andtbacka R., Collichio F., et al. 2013b. OPTiM: A Randomized Phase 3 Trial Of Talimogene Laherparepvec (T-VEC) Vs Subcutaneous Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF) For The Treatment Of Unresected Stage IIIB/C And IV Melanoma. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.	Publikationstyp
3	Andtbacka R., Agarwala S., et al. 2014a. Cutaneous head and neck melanoma (CHNM) in OPTiM, a randomized phase 3 trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus GM-CSF for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. Pigment Cell and Melanoma Research.	Publikationstyp
4	Andtbacka R., Collichio F., et al. 2014b. Final planned overall survival (OS) from OPTiM, a randomized Phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus GM-CSF for the treatment of unresected stage IIIB/C/IV melanoma (NCT00769704). Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2(Suppl 3): P263.	Publikationstyp
5	Andtbacka R., Agarwala S., et al. 2015. Cutaneous head and neck melanoma (CHNM) in OPTiM, a randomized phase 3 trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus GM-CSF for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. Annals of surgical oncology.	Publikationstyp
6	Kaufman H., Wagner V., et al. 2012. OPTiM: A randomized phase III trial to evaluate the efficacy and safety of talimogene laherparepvec (T-VEC) compared with subcutaneously (sc) administered GM-CSF for the treatment (tx) of unresectable stage IIIB, IIIC, and IV melanoma. J. Clin. Oncol.	patientenrelevante Endpunkte

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
7	Kaufman H. 2013. Secondary endpoints from OPTiM: a multicenter, randomized phase 3 trial of talimogene laherparepvec vs GM-CSF for the treatment of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. . European Journal of Cancer.	Publikationstyp
8	Kaufman H., Amatruda T., et al. 2015. Tumor size and clinical outcomes in melanoma patients (MEL pts) treated with talimogene laherparepvec (T-VEC). J. Clin. Oncol.	Publikationstyp
9	Kaufman H.L. & Bines S.D. 2010. OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma. Future oncology 6(6): 941-949.	patientenrelevante Endpunkte
10	Ross M., Andtbacka R., et al. 2014. Patterns of durable response with intralesional talimogene laherparepvec (T-VEC): Results from a phase III trial in patients with stage IIIB-IV melanoma. J. Clin. Oncol.	Publikationstyp

Suche nach GM-CSF (Fremdstudien)

In der bibliografischen Literaturrecherche nach GM-CSF konnte bereits bei der Bewertung auf Titel- bzw. Abstractebene keine Studie identifiziert werden, die für die Durchführung eines indirekten Vergleiches nach Bucher geeignet wäre.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<i>clinicaltrials.gov</i> ^a	
1	Amgen. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec Neoadjuvant Treatment Plus Surgery Versus Surgery Alone for Melanoma. 3-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211131	Intervention
2	Amgen. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Protocol of Talimogene Laherparepvec for Subjects With Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. 26-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147951	Vergleichstherapie
3	Amgen. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Study of Talimogene Laherparepvec for Treatment of Subjects With Unresected Stage IIIB-IVM1c Melanoma. 20-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297529	Vergleichstherapie
4	Amgen. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. 28-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740297	Intervention
5	Amgen. ClinicalTrials.gov: Single-arm Trial to Evaluate the Biodistribution and Shedding of Talimogene Laherparepvec. 3-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014441	Vergleichstherapie
6	Amgen. ClinicalTrials.gov: Single-arm Trial to Evaluate the Role of the Immune Response to Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. 3-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366195	Vergleichstherapie
7	Amgen Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec or Talimogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma. 28-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263508	Intervention
8	BioVex Limited. ClinicalTrials.gov: An Extended Use Study of Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec in Melanoma. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368276	Vergleichstherapie
9	BioVex Limited Amgen. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Talimogene Laherparepvec Compared to Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) in Melanoma. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769704	Vergleichstherapie
10	BioVex Limited Amgen. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec With Cisplatin and Radiotherapy for Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer. 14-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161498	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	BioVex Limited Covance. ClinicalTrials.gov: An Extension Protocol for the Extended Use of Talimogene Laherparepvec for Eligible Patients Who Participated in Study 002/03 (NCT00289016). 13-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574260	Vergleichstherapie
12	BioVex Limited Symbion Research International. ClinicalTrials.gov: A Study of Talimogene Laherparepvec in Stage IIIc and Stage IV Malignant Melanoma. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289016	Vergleichstherapie
13	M.D.Anderson Cancer Center Amgen. ClinicalTrials.gov: Talimogene Laherparepvec (T-VEC) for Breast Cancer Local Recurrence. 23-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658812	Population
14	Milhem, M.M.A.U.o.I. ClinicalTrials.gov: TVEC and Preop Radiation for Sarcoma. 11-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453191	Population
15	Provectus Biopharmaceuticals, I.P.P. ClinicalTrials.gov: PV-10 vs Chemotherapy or Oncolytic Viral Therapy for Treatment of Locally Advanced Cutaneous Melanoma. 30-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288897	Intervention
EU Clinical Trials Register^a		
16	Amgen Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinom.. 26-1-2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003011-38	Population
17	BioVex Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: AN EXPLORATORY STUDY OF THE SAFETY AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ONCOVEXGM-CSF IN COMBINATION WITH RADIOTHERAPY AND CISPLATIN IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED EPITHELIAL CANCER OF THE HEAD AND NECK. 6-7-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000777-21	Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)^a		
18	ALL INDIA INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AIIMS. WHO ICTRP: study of giving chemotherapy once every 3 weeks instead of once every 4 weeks along with chemotherapy to spinal fluid in retinoblastoma. 2-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002333	Population
19	Amgen. WHO ICTRP: Registry Study for Talimogene Laherparepvec. 25-1-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173171	Vergleichstherapie
20	Amgen. WHO ICTRP: Safety Study of Talimogene Laherparepvec Injected Into Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Liver Tumors. 14-3-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509507	Population
21	BioVex Limited. WHO ICTRP: OncoVEX GM-CSF in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00402025	Population
22	SillaJen, I. WHO ICTRP: Hepatocellular Carcinoma Study Comparing Vaccinia Virus Based Immunotherapy Plus Sorafenib vs Sorafenib Alone. 1-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02562755	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	The Third infirmary of The Third military medical university. WHO ICTRP: Effect of recovering vascular hyporeactivity and anti-shock of low-dose terlipressin complexing noradrenaline in severe shock and other severe illness. 6-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001583	Population
24	Vanda Pharmaceuticals Inc. WHO ICTRP: Open-label safety study of a 1-year 20 mg dose regimen of tasimelteon for the treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder (N24HSWD) in blind individuals with no light perception. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020912-12-FR	Population
25	Vanda, P. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect Tasimelteon on the Cytochrome P450 3A4 and 2C8 Enzymes in Healthy Subjects. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01402076	Population
26	Vanda, P. WHO ICTRP: An Observational Study to Investigate the Effects of Rapid Transmeridian Travel. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560103	Population
27	Vanda, P. WHO ICTRP: Effects of Smoking, Age and Body Size on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability on Tasimelteon in Healthy Subjects. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477619	Population
28	Vanda, P. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tasimelteon Compared With Placebo in Totally Blind Subjects With Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01163032	Population
29	Vanda, P. WHO ICTRP: Evaluation of the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Tasimelteon and Ethanol. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578057	Population
30	Vanda, P. WHO ICTRP: Melatonin Agonist Effects of Tasimelteon Versus Placebo in Patients With Major Depressive Disorder. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01428661	Population
31	Vanda, P. WHO ICTRP: Open Label Study to Assess the Absolute Bioavailability of Tasimelteon (HETLIOZ™). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130999	Population
32	Vanda, P. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon Alone and in Combination With a CYP3A4 Inhibitor, Ketoconazole, or a CYP3A4 Inducer, Rifampin. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637636	Population
33	Vanda, P. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon Alone and in Combination With CYP1A2 Inhibitor, Fluvoxamine. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01540500	Population
34	Vanda, P. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271387	Population
35	Vanda, P. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon in Subjects With Renal Impairment and Matched Control Subjects With Relatively Normal Renal Function. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526746	Population
36	Vanda, P. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of VEC-162 on Circadian Rhythm in Healthy Adult Volunteers. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490945	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	Vanda, P. WHO ICTRP: Tasimelteon for the Treatment of Non-24-hour Sleep-Wake Disorder (N24HSWD) in Blind Individuals With no Light Perception. 4-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429116	Population
38	Vanda, P. WHO ICTRP: VEC-162 Study in Adult Patients With Primary Insomnia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00548340	Population
39	Vanda, P. WHO ICTRP: VEC-162 Study in Healthy Adult Volunteers in a Model of Insomnia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291187	Population
40	Vanda, P. WHO ICTRP: Withdrawal Study to Demonstrate the Maintenance Effect in the Treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01430754	Population
41	Vanda, P. WHO ICTRP: Evaluating the Effects of Tasimelteon vs Placebo on Sleep Disturbances in SMS. 18-1-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231008	Population
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund^a		
42	Pharmacyclics, I. PharmNetBund: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	Population
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: clinical trials.gov: Last updated EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform (WHO): Daten Registration PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Talimogen laherparepvec (Eigenstudien)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<i>clinicaltrials.gov^a</i>	
1	Amgen. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec Neoadjuvant Treatment Plus Surgery Versus Surgery Alone for Melanoma. 3-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211131	Intervention
2	Amgen. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Protocol of Talimogene Laherparepvec for Subjects With Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. 26-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147951	Vergleichstherapie
3	Amgen. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Study of Talimogene Laherparepvec for Treatment of Subjects With Unresected Stage IIIB-IVM1c Melanoma. 20-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297529	Vergleichstherapie
4	Amgen. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. 28-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740297	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	Amgen. ClinicalTrials.gov: Single-arm Trial to Evaluate the Biodistribution and Shedding of Talimogene Laherparepvec. 3-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014441	Vergleichstherapie
6	Amgen. ClinicalTrials.gov: Single-arm Trial to Evaluate the Role of the Immune Response to Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. 3-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366195	Vergleichstherapie
7	Amgen Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec or Talimogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma. 28-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263508	Intervention
8	BioVex Limited Amgen. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec With Cisplatin and Radiotherapy for Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer. 14-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161498	Population
9	BioVex Limited Covance. ClinicalTrials.gov: An Extension Protocol for the Extended Use of Talimogene Laherparepvec for Eligible Patients Who Participated in Study 002/03 (NCT00289016). 13-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574260	Vergleichstherapie
10	BioVex Limited Symbion Research International. ClinicalTrials.gov: A Study of Talimogene Laherparepvec in Stage IIIc and Stage IV Malignant Melanoma. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289016	Vergleichstherapie
11	M.D.Anderson Cancer Center Amgen. ClinicalTrials.gov: Talimogene Laherparepvec (T-VEC) for Breast Cancer Local Recurrence. 23-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658812	Population
12	Milhem, M.M.A.U.o.I. ClinicalTrials.gov: TVEC and Preop Radiation for Sarcoma. 11-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453191	Population
13	Provectus Biopharmaceuticals, I.P.P. ClinicalTrials.gov: PV-10 vs Chemotherapy or Oncolytic Viral Therapy for Treatment of Locally Advanced Cutaneous Melanoma. 30-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288897	Vergleichstherapie
EU Clinical Trials Register^a		
14	Amgen Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinom.. 26-1-2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003011-38	Population
15	BioVex Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: AN EXPLORATORY STUDY OF THE SAFETY AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ONCOVEXGM-CSF IN COMBINATION WITH RADIOTHERAPY AND CISPLATIN IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED EPITHELIAL CANCER OF THE HEAD AND NECK. 6-7-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000777-21	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	International Clinical Trials Registry Platform (WHO)^a	
16	ALL INDIA INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES AIIMS. WHO ICTRP: study of giving chemotherapy once every 3 weeks instead of once every 4 weeks along with chemotherapy to spinal fluid in retinoblastoma. 2-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002333	Population
17	Amgen. WHO ICTRP: Registry Study for Talimogene Laherparepvec. 25-1-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02173171	Vergleichstherapie
18	Amgen. WHO ICTRP: Safety Study of Talimogene Laheraprepvec Injected Into Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Liver Tumors. 14-3-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509507	Population
19	BioVex Limited. WHO ICTRP: OncoVEX GM-CSF in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00402025	Population
20	SillaJen, I. WHO ICTRP: Hepatocellular Carcinoma Study Comparing Vaccinia Virus Based Immunotherapy Plus Sorafenib vs Sorafenib Alone. 1-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02562755	Population
21	The Third infirmary of The Third military medical university. WHO ICTRP: Effect of recovering vascular hyporeactivity and anti-shock of low-dose terlipressin complexing noradrenaline in severe shock and other severe illness. 6-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001583	Population
22	Vanda Pharmaceuticals Inc. WHO ICTRP: Open-label safety study of a 1-year 20 mg dose regimen of tasimelteon for the treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder (N24HSWD) in blind individuals with no light perception. 19-3-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020912-12-FR	Population
23	Vanda, P. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect Tasimelteon on the Cytochrome P450 3A4 and 2C8 Enzymes in Healthy Subjects. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01402076	Population
24	Vanda, P. WHO ICTRP: An Observational Study to Investigate the Effects of Rapid Transmeridian Travel. 19-10-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560103	Population
25	Vanda, P. WHO ICTRP: Effects of Smoking, Age and Body Size on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability on Tasimelteon in Healthy Subjects. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477619	Population
26	Vanda, P. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tasimelteon Compared With Placebo in Totally Blind Subjects With Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01163032	Population
27	Vanda, P. WHO ICTRP: Evaluation of the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Tasimelteon and Ethanol. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578057	Population
28	Vanda, P. WHO ICTRP: Melatonin Agonist Effects of Tasimelteon Versus Placebo in Patients With Major Depressive Disorder. 29-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01428661	Population
29	Vanda, P. WHO ICTRP: Open Label Study to Assess the Absolute Bioavailability of Tasimelteon (HETLIOZ TM). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130999	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	Vanda, P. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon Alone and in Combination With a CYP3A4 Inhibitor, Ketoconazole, or a CYP3A4 Inducer, Rifampin. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637636	Population
31	Vanda, P. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon Alone and in Combination With CYP1A2 Inhibitor, Fluvoxamine. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01540500	Population
32	Vanda, P. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271387	Population
33	Vanda, P. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Tasimelteon in Subjects With Renal Impairment and Matched Control Subjects With Relatively Normal Renal Function. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526746	Population
34	Vanda, P. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of VEC-162 on Circadian Rhythm in Healthy Adult Volunteers. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490945	Population
35	Vanda, P. WHO ICTRP: Tasimelteon for the Treatment of Non-24-hour Sleep-Wake Disorder (N24HSWD) in Blind Individuals With no Light Perception. 4-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429116	Population
36	Vanda, P. WHO ICTRP: VEC-162 Study in Adult Patients With Primary Insomnia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00548340	Population
37	Vanda, P. WHO ICTRP: VEC-162 Study in Healthy Adult Volunteers in a Model of Insomnia. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291187	Population
38	Vanda, P. WHO ICTRP: Withdrawal Study to Demonstrate the Maintenance Effect in the Treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01430754	Population
39	Vanda, P. WHO ICTRP: Evaluating the Effects of Tasimelteon vs Placebo on Sleep Disturbances in SMS. 18-1-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231008	Population
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund^a		
40	Pharmacyclics, I. PharmNetBund: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	Population
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: clinical trials.gov: Last updated EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform (WHO): Daten Registration PharmNet.Bund: Bescheidatum Bundesbehörde</p>		

Suche nach GM-CSF (Fremdstudien)

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<i>clinicaltrials.gov</i> ^a	
41	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Bevacizumab and Temozolomide or Bevacizumab and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation and Carboplatin in Treating Patients With Stage IV Malignant Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. 8-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626405	Intervention
42	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Study of Aerosolized Sargramostim in Treating Patients With Melanoma Metastatic to the Lung. 7-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005610	Population
43	Baylor Research Institute National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: IL15 Dendritic Cell Vaccine for Patients With Resected Stage III (A, B or C) or Stage IV Melanoma. 12-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189383	Intervention
44	BioVex Limited. ClinicalTrials.gov: An Extended Use Study of Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec in Melanoma. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368276	Vergleichstherapie
45	BioVex Limited Amgen. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Talimogene Laherparepvec Compared to Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) in Melanoma. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769704	Vergleichstherapie
46	BioVex Limited Covance. ClinicalTrials.gov: An Extension Protocol for the Extended Use of Talimogene Laherparepvec for Eligible Patients Who Participated in Study 002/03 (NCT00289016). 13-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574260	Intervention
47	BioVex Limited Symbion Research International. ClinicalTrials.gov: A Study of Talimogene Laherparepvec in Stage IIIc and Stage IV Malignant Melanoma. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289016	Intervention
48	Caladrius Biosciences, I. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Melanoma. 27-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012064	Intervention
49	Caladrius Biosciences, I. ClinicalTrials.gov: Autologous Dendritic Cell-Tumor Cell Immunotherapy for Metastatic Melanoma. 12-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875653	Intervention
50	Charite University, B.G. ClinicalTrials.gov: Multi-epitope Peptide Vaccination in Melanoma. 25-5-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153569	Intervention
51	Clinica Universidad de Navarra, U.d.N. ClinicalTrials.gov: Phase II Study With Immunotherapy With Dendritic Cells and Tumor Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors. 7-5-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610389	Intervention
52	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. ClinicalTrials.gov: Peptide Vaccination Associated With Tumoral Immunomodulation in Patients With Advanced Metastatic Melanoma. 27-8-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191034	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	Craig L Slingluff, J.N.C.I.N.U.o.V. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. 18-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089193	Intervention
54	Craig L Slingluff, J.U.o.V. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Immunogenicity of Vaccination With Multiple Synthetic Melanoma Peptides With Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF)-In-Adjuvant, in Patients With Advanced Melanoma. 14-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938223	Intervention
55	Dartmouth-Hitchcock Medical Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide, Fludarabine, and High-Dose Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. 9-4-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085423	Intervention
56	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy With or Without Biological Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. 5-11-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006385	Intervention
57	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy Using Melanoma Peptides for Cytotoxic T Cells and Helper T Cells in Treating Patients With Metastatic Melanoma. 6-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071981	Intervention
58	Gradalis, I. ClinicalTrials.gov: Phase II FANG™ in Advanced Melanoma. 7-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453361	Intervention
59	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI) American Society of Clinical Oncology Society of Surgical Oncology (SSO). ClinicalTrials.gov: Universal Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)-Producing and CD40L Expressing Bystander Cell Line for Tumor Vaccine in Melanoma. 16-11-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101166	Intervention
60	Hoag Memorial Hospital Presbyterian. ClinicalTrials.gov: Vaccine Biotherapy of Cancer: Autologous Tumor Cells and Dendritic Cells. 10-5-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00948480	Intervention
61	Hoag Memorial Hospital Presbyterian National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy and GM-CSF in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. 9-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436930	Intervention
62	Inge Marie Svane Copenhagen University Hospital at Herlev Hospital. ClinicalTrials.gov: Peptide Vaccine and Temozolomide for Metastatic Melanoma Patients. 17-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543464	Intervention
63	James Graham Brown Cancer Center University of Louisville. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients. 12-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009397	Intervention
64	Jennerex Biotherapeutics. ClinicalTrials.gov: A Study of Recombinant Vaccinia Virus to Treat Malignant Melanoma. 13-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429312	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
65	Jonsson Comprehensive Cancer Center Genzyme, a.S.C. ClinicalTrials.gov: Sargramostim or Hypertonic Saline Before Sentinel Lymph Node Biopsy in Treating Patients With Stage IB-II Melanoma. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826864	Population
66	Kimmel Cancer Center (KCC) National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. 9-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002817	Intervention
67	Laboratorio Pablo Cassará S.R.L.Fundacion Sales Agencia Nacional de Promocion Cientifica y Tecnica, A.F.C.F.N.C.o.S.a.T.R.A.I.N.d.C.n.A. ClinicalTrials.gov: Phase II/III Clinical Study CSF470 Plus BCG Plus GM-CSF vs IFN Alpha 2b in Stage IIB, IIC and III Melanoma Patients. 31-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729663	Intervention
68	Lynn E.Spitler, M.U.o.C.S.F.N.C.M.C. ClinicalTrials.gov: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma. 6-3-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363206	Intervention
69	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Bayer. ClinicalTrials.gov: GM-CSF in Women With Recurrent Ovary Cancer. 27-4-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157573	Population
70	Mayo Clinic. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in Cutaneous Stage L-III Melanoma. 19-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451488	Population
71	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Interleukin-2 and Sargramostim After Chemotherapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. 11-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085579	Intervention
72	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy Plus Immune Adjuvants in Treating Patients With Advanced Melanoma. 24-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003362	Intervention
73	Memorial Sloan Kettering Cancer Center United States Department of Defense. ClinicalTrials.gov: Randomized Study of Adjuvant WT-1 Analog Peptide Vaccine in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) After Completion of Combined Modality Therapy. 13-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265433	Population
74	Mt.Sinai Medical Center, M.B.C.C. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of (IL-2) With Priming and (GM-CSF) in Patients With Advanced Melanoma. 2-5-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616564	Intervention
75	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With High-Risk Stage III or Completely Resected Metastatic Melanoma. 19-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019890	Intervention
76	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Metastatic Melanoma. 19-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019383	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
77	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy Plus Biological Therapy in Treating Adults With Metastatic Solid Tumors. 19-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019331	Intervention
78	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. 23-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134614	Intervention
79	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Sargramostim and/or Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Advanced Melanoma. 30-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989572	Population
80	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. 14-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089063	Intervention
81	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. 11-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571	Intervention
82	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Metastatic Cancer That Overexpresses P53 Using Lymphodepleting Conditioning Followed by Infusion of Anti-P53 TCR-Gene Engineered Lymphocytes. 10-8-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393029	Intervention
83	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: Lymphocyte Re-infusion During Immune Suppression to Treat Metastatic Melanoma. 19-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001832	Intervention
84	National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Gene-Modified Lymphocytes, High-Dose Aldesleukin, and Vaccine Therapy in Treating Patients With Progressive or Recurrent Metastatic Cancer. 6-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704938	Intervention
85	Northern California Melanoma Center Bayer Melanoma Research Institute. ClinicalTrials.gov: GM-CSF as Adjuvant Therapy of Melanoma. 10-7-2006. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350597	Vergleichstherapie
86	Saint Francis Memorial Hospital National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Followed by Biological Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot be Treated With Surgery. 25-3-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014092	Intervention
87	Sanofi Pasteur, a.S.C.S. ClinicalTrials.gov: Study of a Multi-Antigen Therapeutic Vaccine in Patients With Metastatic Melanoma. 20-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613509	Intervention
88	Thomas Jefferson University National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. 8-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661622	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
89	Ultimovacs AS Oslo University Hospital. ClinicalTrials.gov: Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma. 4-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275416	Intervention
90	University Hospital Tuebingen. ClinicalTrials.gov: Intradermal Vaccination With Stabilized Tumor mRNA - a Clinical Phase I/II Trial in Melanoma Patients. 18-4-2007. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00204607	Intervention
91	University Hospital Tuebingen German Research Foundation. ClinicalTrials.gov: Vaccination With Tumor mRNA in Metastatic Melanoma - Fixed Combination Versus Individual Selection of Targeted Antigens. 15-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00204516	Intervention
92	University of Alabama at Birmingham National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. 11-4-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004184	Intervention
93	University of California, I.B. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Vinorelbine Plus Sargramostim in Metastatic Malignant Melanoma. 19-3-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256282	Intervention
94	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Plus Biological Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. 4-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004141	Intervention
95	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Melanoma or Metastatic Kidney Cancer. 6-3-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004135	Intervention
96	University of Southern California. ClinicalTrials.gov: Continuation Booster Trial After a Vaccine Combining Tyrosinase/GP100/MART-1 Peptides Emulsified With Montanide ISA 51 With or Without GM-CSF for Patients With Melanoma. 20-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184067	Intervention
97	University of Southern California National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. 20-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031733	Intervention
98	University of Southern California National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy Followed by Biological Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. 20-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006113	Intervention
99	University of Southern California National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage II Melanoma That Can Be Removed by Surgery. 20-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003274	Population
100	University of Virginia. ClinicalTrials.gov: Trial for the Evaluation of the Effect of Systemic Low-dose Interleukin-2 (IL-2) on the Immunogenicity of a Vaccine Comprising Synthetic Melanoma Peptides Administered With Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF)-In-Adjuvant, in Patients With High Risk Melanoma. 20-10-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928902	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	University of Virginia National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Paclitaxel and GM-CSF in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. 9-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278122	Intervention
102	University of Virginia National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. 18-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089206	Intervention
103	University of Virginia National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. 18-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089219	Intervention
104	University of Virginia National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. 18-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003222	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register^a</i>		
105	Abraxis BioScience, L.a.w.o.s.o.C.C. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Phase III Trial of ABI-007 vs Dacarbazine in Previously Untreated Patients with Metastatic Malignant Melanoma. 30-7-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004097-32	Intervention
106	BioVex Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF ONCOVEX GM CSF IN PATIENTS WITH STAGE IIIc AND STAGE IV MALIGNANT MELANOMA. 13-2-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003841-17	Intervention
107	CELLDEX THERAPEUTICS. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Randomized, Double-Blind, Controlled Phase II Study of Rindopepimut/GM-CSF with Adjuvant Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed, Surgically Resected, EGFRvIII-positive Glio.. 11-1-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002272-14	Population
108	CureTech Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of CT-011 administered intravenously to patients with metastatic melanoma. 6-3-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004501-24	Intervention
109	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS. 26-8-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)^a</i>		
110	Ahmad, T.: WHO ICTRP: Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. 8-6-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00471471	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHO ICTRP: Inhaled Sargramostim in Treating Patients With Melanoma Metastatic to the Lung. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017121	Population
112	Beth Israel Deaconess Medical Center. WHO ICTRP: In Vitro Expanded Autologous Invariant Natural Killer Cells in Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631072	Intervention
113	Craig, L.S. WHO ICTRP: Vaccine Therapy With or Without Imiquimod in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Stage II, Stage III, or Stage IV Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00118313	Intervention
114	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Adoptive Transfer of MART1/Melan-A CTL for Malignant Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00512889	Intervention
115	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Vaccine Trial for Clear Cell Sarcoma, Pediatric Renal Cell Carcinoma, Alveolar Soft Part Sarcoma and Children With Stage IV Melanoma. 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00258687	Population
116	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Biomarkers in Blood Samples From Patients With Stage IV Melanoma Previously Treated With Sargramostim. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01388569	Vergleichstherapie
117	Eastern Cooperative Oncology Group. WHO ICTRP: Tissue and Blood Biomarkers From Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Treated With Ipilimumab With or Without Sargramostim. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489423	Intervention
118	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients With High-Risk or Metastatic Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00037037	Intervention
119	Jennerex, B. WHO ICTRP: Safety Study of Recombinant Vaccinia Virus to Treat Refractory Solid Tumors. 14-12-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00625456	Intervention
120	John, K. WHO ICTRP: CNS and Extracranial Tumor Tissues, CSF, and Blood From Patients With Melanoma Brain Metastases. 18-1-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058953	Population
121	Mayo, C. WHO ICTRP: Radiofrequency Therapy-Induced Endogenous Heat-Shock Proteins With or Without Radiofrequency Ablation or Cryotherapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. 13-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00568763	Intervention
122	Mayo, C. WHO ICTRP: Vaccine Therapy and GM-CSF With or Without Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Melanoma. 30-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00470015	Intervention
123	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Injection Of AJCC Stage IIB, IIC, III And IV Melanoma Patients With A Multi-Epitope Peptide Vaccine Using GM-CSF DNA As An Adjuvant: A Pilot Trial To Assess Safety And Immunity. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00580060	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
124	National Cancer Institute: WHO ICTRP: Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Melanoma, Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Non-Small Cell Lung Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00039091	Intervention
125	National Cancer Institute: WHO ICTRP: Vaccine Therapy and Sargramostim in Treating Patients With Stage IV Malignant Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006243	Intervention
126	OrienGene Biotechnology Ltd. WHO ICTRP: A Phase I Study of Recombinant hGM-CSF Herpes Simplex Virus to Treat Cancer. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01935453	Intervention
127	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Safety Study of a Melanoma Vaccine (GVAX) With or Without Cyclophosphamide in Patients With Surgically Resected Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435499	Intervention
128	University of Colorado, D. WHO ICTRP: Irofulven in Treating Patients With Stage IV Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005968	Intervention
129	University of Leeds. WHO ICTRP: Evaluating the biological effects of pre-operative intravenous administration of JX-594 (thymidine kinase-deactivated Vaccinia virus plus GM-CSF) prior to planned surgical resection of locally advanced/poor prognosis or metastatic cancers. 28-12-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13913966	Population
130	University of Virginia. WHO ICTRP: Evaluation of the Effects of Local Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in Adjuvant Administration on Dendritic Cells in Skin of Melanoma Patients and in Sentinel Lymph Nodes: MEL38. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00912574	Population
131	University of Virginia. WHO ICTRP: Pilot Study for the Evaluation of the Efficacy of Vaccination With Autologous Tumor Cells Plus Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF) - in - Adjuvant, Followed by Systemic Low-dose-interleukin-2 (IL-2) Administration, in Patients With High Risk Melanoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00912418	Intervention
132	University of Wisconsin, M. WHO ICTRP: Vaccine Therapy With gp100 and/or Sargramostim in Treating Patients With Malignant Melanoma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003897	Vergleichstherapie
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund		
-	-	
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: clinical trials.gov: Last updated EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform (WHO): Daten Registration PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: 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 4-68 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 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie OPTiM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Gegenstand der Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der intraläsionalen Behandlung mit Talimogen laherparepvec im Vergleich zu subkutan (s.c.) angewendetem Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) bei Patienten mit nicht-resezierbarem Melanom der Stadien IIIB, IIIC und IV. Primäres Ziel war die Erreichung einer statistisch signifikanten Verbesserung der dauerhaften Ansprechrate (durable response rate (DRR)) unter Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF, definiert als Gesamtansprechrate (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)), die mindestens sechs Monate lang innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn anhält.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, offene (open-label) Studie der Phase III mit 2:1-Randomisierung in die Studienarme Talimogen laherparepvec oder GM-CSF.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ursprüngliches Studienprotokoll, 02.10.2008: <ul style="list-style-type: none"> Es wurden keine Patienten zwischen der Festlegung des ursprünglichen Protokolls und Amendment 1 in die Studie aufgenommen. Amendment 1, 15.10.2008: <ul style="list-style-type: none"> Das Einschlusskriterium bezüglich einer messbaren Erkrankung wurde ausführlich definiert. (61 Patienten wurden zwischen Amendment 1 und Amendment 2 randomisiert) Amendment 2, 17.11.2009: <ul style="list-style-type: none"> Studienteilnahme nicht vorbehandelter Melanom-Patienten wurde erlaubt. Liste der erlaubten Medikamente wurde um orale und systemische Steroide erweitert. Gehirn-Magnetresonanztomografie (MRT) zu Studienbeginn wurde zur Bestimmung des Krankheitsstatus eingeschlossen. Flüssiges GM-CSF konnte verwendet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(35 Patienten wurden zwischen Amendment 2 und Amendment 2.01 randomisiert)</p> <p>Amendment 2.01, 04.02.2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zubereitungsanweisungen für Talimogen laherparepvec wurden aktualisiert, um eine Konsistenz mit Stabilitätsdaten zu gewährleisten. (114 Patienten wurden zwischen Amendment 2.01 und Amendment 3 randomisiert) <p>Amendment 3, 08.07.2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung des Überlebens wurde von zwei auf drei Jahre (ab Randomisierung) verlängert. • Es wurde erlaubt, dass Patienten die Studienmedikation während einer Therapie mit Kortikosteroiden (im Anschluss an eine stereotaktische Radiotherapie) erhalten (unter der Voraussetzung, dass die gesamte Tagesdosis 10 mg Prednison-Äquivalent nicht übersteigt). • Die Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um Patienten mit einer zweiten Krebserkrankung die Studienteilnahme zu ermöglichen, wenn die Diagnose in einem Stadium erfolgte, in dem eine Therapie fast sichere Heilungschancen versprach (mit Genehmigung des Medical Monitors). • Patienten mit einer kumulativen Tumorlast von mehr als 20 cm durften mit Genehmigung des Medical Monitors an der Studie teilnehmen. • Die Verwendung eines injizierbaren Lokalanästhetikums in Verbindung mit der Talimogen laherparepvec-Therapie wurde genehmigt. Die Vorgehensweise und Prozeduren während des 4-stündigen Zeitraums nach der ersten Injektion wurden erläutert. • Änderungen der GM-CSF-Dosierung wurden geklärt. • Die fotografische Dokumentation von Weißfleckenkrankheit-Ereignissen wurde hinzugefügt. (227 Patienten wurden zwischen Amendment 3 und Amendment 4 randomisiert). <p>Amendment 4, 30.11.2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Mehrwert des sekundären Endpunkts „Wahrscheinlichkeit des Ansprechens“ wurde als zu gering eingestuft und der Endpunkt wurde entfernt. • Die Möglichkeit einer auf dem v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (<i>BRAF</i>)-Status basierenden explorativen Analyse der Behandlungseffekte wurde hinzugefügt. • Ein Zeitfenster für die Planung von Scans und Ultraschall-Untersuchungen wurde hinzugefügt. • Kriterien für das Ansprechen wurden klargestellt. • Weitere Details bezüglich der statistischen Analysen wurden ergänzt. (Alle Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits randomisiert) <p>Amendment 5, 04.01.2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nachbeobachtung bezüglich des Gesamtüberlebens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde aus Konsistenzgründen in den einzelnen Protokollabschnitten korrigiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf die zweite Interimsanalyse wurde aufgrund des Zeitpunkts des Endpunkt-Bewertungs-Komitee (EAC)-Prozesses verzichtet. • Der Zeitpunkt der Primäranalyse des primären Endpunkts wurde geklärt. (Alle Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits randomisiert)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre. 2. Histologisch bestätigte Diagnose des malignen Melanoms. 3. Nicht-chirurgisch resezierbare Erkrankung der Stadien IIIB, IIIC oder IV. 4. Messbare Erkrankung ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • mindestens eine Melanom-Läsion, die exakt und wiederholt in mindestens zwei Dimensionen mit einem Durchmesser an der breitesten Stelle von ≥ 10 mm gemessen werden kann (festgestellt mittels kontrastgestützter bzw. Spiral-Computertomografie (CT) für viszerales oder nodales Gewebe (inkl. Lymphknoten)) und / oder; • mindestens eine kutane Melanom-Läsion, die an der Hautoberfläche mittels Messschieber gemessen werden kann (Durchmesser ≥ 10 mm) und / oder; • mindestens eine subkutane Melanom-Läsion (≥ 10 mm) und / oder; • mehrere Melanom-Läsionen, die an der Hautoberfläche mittels Messschieber gemessen werden können und deren Durchmesser in der Summe ≥ 10 mm ergibt. 5. Injizierbare Erkrankung (Läsionen können entweder direkt oder unter Ultraschallkontrolle injiziert werden) definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • mindestens eine injizierbare kutane, subkutane oder nodale Melanom-Läsion mit Durchmesser ≥ 10 mm an der breitesten Stelle oder; • mehrere injizierbare Melanom-Läsionen, deren Durchmesser in der Summe ≥ 10 mm ergeben. 6. LDH im Serum $\leq 1,5$ x Obergrenze des Normalwerts (upper limit of the normal range; ULN). 7. Performance Status 0 oder 1 gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). 8. Lebenserwartung mindestens vier Monate ab dem Randomisierungsdatum. 9. Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung nach allen geltenden Vorschriften abzugeben und allen Studienvorgängen zu folgen. Die Patienten müssen in der Lage sein, die experimentelle Natur, potentielle Risiken und Nutzen der Studie zu verstehen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Ausreichende Organfunktion (gemessen innerhalb der letzten vier Wochen vor der Randomisierung) definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$. • Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$. • Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dL}$ (ohne Bedarf an hämatopoetischen Wachstumsfaktoren oder Transfusion-Unterstützung). • Kreatinin im Serum $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder 24-Stunden-Kreatinin-Clearance (KrCl) $\geq 50 \text{ ml/min}$. (Hinweis: Die KrCl muss nicht definiert werden, wenn der Kreatinin-Wert zu Studienbeginn im Normbereich liegt) • Bilirubin im Serum $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. • Aspartataminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. • Alaninaminotransferase (ALT) $< 2,5 \times \text{ULN}$. • Alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. • Albumin im Serum $\geq 2,5 \text{ g/dl}$. • Prothrombinzeit (PT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (oder International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,3$)*. • Partielle Thromboplastinzeit (PTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$*. <p>*längere INR, PT, PTT (gemessen bei therapeutischer Antikoagulation) sind erlaubt bei Patienten mit injizierbaren kutanen und / oder subkutanen Läsionen, bei denen im Falle einer exzessiven Blutung Direktdruck zum Zweck der Blutungsstillung ausgeübt werden kann.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klinisch aktive zerebrale oder Knochenmetastasen. Patienten mit bis zu drei zerebralen Metastasen (neurologischer Performance-Index von 0) können unter folgenden Voraussetzungen an der Studie teilnehmen: <ul style="list-style-type: none"> • alle Läsionen wurden adäquat behandelt (d. h. mittels stereotaktischer Strahlentherapie, Kraniotomie oder Gammaknife-Therapie), • es gibt keine Hinweise auf ein Progression der Krankheit und • eine Therapie mit Steroiden war mindestens innerhalb von zwei Monaten vor der Randomisierung nicht erforderlich. 2. Mehr als drei viszerale Metastasen (außer Lungen- oder Lymphknotenmetastasen, die mit viszeralen Organen assoziiert sind); Patienten mit höchstens drei viszeralen Metastasen, ohne Läsionen größer als 3 cm und mit Leberläsionen müssen mindestens einen Monat vor Randomisierung die Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien für „stabile Erkrankung“ erfüllen. 3. Jede Grunderkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes die Anwendung der Studienmedikation gefährlich macht bzw. die Überwachung der unerwünschten Ereignisse (UE) erschwert. 4. Weitere Krebserkrankungen, außer bei einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsfreiheit über 5 Jahre (Krankheitsfreiheit weniger als 5 Jahre war erlaubt, sofern die Erkrankung in einem Stadium diagnostiziert wurde, in dem eine Therapie fast sichere Heilungschancen versprach (eine Genehmigung des Medical Monitor war erforderlich)).</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Primäres okuläres oder mukosales Melanom. 6. Anzeichen für Immunsuppression aus jeglichem Grund: <ul style="list-style-type: none"> • bekannte HIV-Erkrankung. • akute oder chronische aktive Hepatitis-B-oder Hepatitis-C-Infektion. • dauerhafte orale oder systemische Steroidtherapie mit einer Dosis von > 10 mg/Tag Prednison oder Prednison-Äquivalent (Steroide mit geringer systemischer Absorption (z. B. Triamcinolon Hexacetonid), injiziert in einen Gelenkspalt, sind erlaubt). • andere Anzeichen oder Symptome einer klinischen Suppression des Immunsystems. 7. Verlängerung des QT / QTc-Intervalls (QTc-Intervall > 470 ms) zu Studienbeginn. 8. Offene Herpes-Hautläsionen. 9. Schwangerschaft oder Stillzeit. 10. Fruchtbare Männer und Frauen, die nicht bereit waren, während der Studienbehandlung und anschließend während 30 Tage nach der letzten angewendeten Dosis angemessene Empfängnisverhütung zu gewährleisten. 11. Vorangegangene Therapie mit Talimogen laherparepvec oder mit GM-CSF für die aktive Melanomerkrankung (vorangegangene adjuvante Therapie mit GM-CSF war erlaubt). 12. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Anwendung anderer experimenteller Wirkstoffe innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung. 13. Intermittierende oder chronische Behandlung mit einem Anti-Herpes-Wirkstoff (z. B. mit Aciclovir), mit Ausnahme von intermittierender topischer Anwendung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 64 Studienzentren in den USA, Kanada, Südafrika und Großbritannien durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Talimogen laherparepvec</p> <p>Talimogen laherparepvec wurde ambulant durch das geschulte Studienpersonal während der geplanten Visiten am Studienort angewendet. In einem Talimogen laherparepvec-Zyklus wurde das Präparat an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus angewendet. Der erste Behandlungszyklus (Zyklus 1) bestand aus 35 Tagen, die zweite Injektion erfolgte an Tag 22 (nach drei Wochen) nach der ersten Injektion.</p> <p>An Tag 1 des Zyklus 1 wurde die erste Dosis von Talimogen laherparepvec in Höhe von bis zu 4 ml (10⁶ PFU/ml (nominal)) angewendet. Die Injektionsstelle konnte mit einem topischen Anästhetikum vorbehandelt werden.</p> <p>Die zweite Injektion (10⁸ PFU/ml) sollte frühestens 22 Tage nach der ersten Injektion und nicht später als nach Ablauf von fünf Tagen nach der dreiwöchigen Pause erfolgen. Die darauffolgenden Injektionen wurden alle zwei Wochen an den Tagen 1 und 15 (+/- 3 Tage) eines jeden Zyklus angewendet.</p> <p>Die Dosis (Wirkstoffmenge) wurde je nach Tumorgröße (längster Durchmesser) bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bis zu 0,1 ml für Tumoren bis zu 0,5 cm. • bis zu 0,5 ml für Tumoren von 0,5 bis 1,5 cm. • bis zu 1,0 ml für Tumoren von 1,5 bis 2,5 cm. • bis zu 2,0 ml für Tumoren von 2,5 bis 5 cm. • bis zu 4,0 ml bei Tumoren > 5 cm. <p>Sowohl die maximale Dosis einer Injektion in die einzelne Läsion, als auch die maximale Dosis an einem Behandlungstag betrug 4 ml.</p> <p>Vorgehen im Falle einer Progredienz injizierter Läsionen: die Injektionshäufigkeit sollte ausschließlich bei progredienten Läsionen auf ein Mal pro Woche für einen Zeitraum von vier Wochen für die entsprechende Läsionen erhöht werden. Es war möglich, bis zu drei Injektionssätze aus vier wöchentlich gegebenen Injektionen durchzuführen, und zwar solange kein PDr (clinically relevant disease progression, klinisch relevantes Progression der Erkrankung) nach jedem Satz auftrat und ein injizierbarer Resttumor noch vorhanden war. Nach der Durchführung von drei Injektionssätzen à vier Injektionen und unter der Voraussetzung, dass kein PDr auftrat und ein injizierbarer Resttumor noch vorhanden war, sollte die Dosierung wieder auf ein Mal alle zwei Wochen zurückgesetzt werden. Eine derartige Erhöhung der Injektionshäufigkeit war nur einmal pro Patient zulässig.</p> <p>Die Behandlung mit Talimogen laherparepvec wurde fortgesetzt bis eines der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vollständige Remission wurde erreicht (die Erkrankung ist nicht mehr vorhanden). • alle injizierbaren Tumore haben sich vollständig zurückgebildet. • nach 24 Wochen trat PDr ein. • 12 Monate Therapie ohne Ansprechen wurden erreicht. • unzumutbare Toxizität, die zu einem Studienabbruch aufgrund therapiebedingter Nebenwirkungen führte. • der Prüfarzt empfahl, im Interesse des Patienten die Studienbehandlung abubrechen oder eine andere Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in Betracht zu ziehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> der Patient zog seine schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme zurück. <p>Patienten mit Therapieansprechen (PR, CR) nach 12 Monaten sollten die „End of Treatment (EOT)-Visite“ erst nach 18 Monaten oder zum Zeitpunkt des PD (PDn (non-clinically relevant disease progression; nicht klinisch relevante Progression der Erkrankung), PDr, PDens (CNS progressive disease, Progression der Erkrankung bezüglich des zentralen Nervensystems (ZNS)) haben (abhängig davon, welches Ereignis früher eintrat). Bis zu diesem Zeitpunkt sollten die injizierbaren Läsionen weiter injiziert werden. Danach hatten geeignete Patienten die Möglichkeit, an einer Verlängerungs-Studie teilzunehmen, wenn sie nach Meinung des behandelnden Arztes von einer weiteren Behandlung profitieren konnten.</p> <p>Wiederaufnahme der Talimogen laherparepvec-Behandlung</p> <p>Patienten, bei denen sich neue injizierbare Läsionen entwickelt hatten (innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Behandlung, aber nachdem alle bereits existierenden und behandelten Läsionen soweit auf die Therapie ansprachen, dass sie nicht mehr injizierbar waren), konnten unter dem aktuellen Studienprotokoll mit Talimogen laherparepvec erneut behandelt werden. Diese Regelung betraf auch diejenigen Patienten, die ein CR erreicht haben, aber danach neue injizierbare Läsionen entwickelt hatten.</p> <p>Wenn sich neue injizierbare Läsionen nach 12 Monaten (nach Beginn der Behandlung) entwickelten, konnte der Patient unter einem erweiterten Protokoll mit Talimogen laherparepvec weiter behandelt werden.</p> <p>GM-CSF</p> <p>Gemäß Studienprotokoll wurde GM-CSF als s.c. Injektion angewendet.</p> <p>GM-CSF wurde gemäß den im Studienhandbuch beschriebenen landesspezifischen Richtlinien eingesetzt.</p> <p>In einem 28-tägigen GM-CSF-Behandlungszyklus wurde GM-CSF 14 Tage lang täglich s.c. angewendet, gefolgt von einer 14-tägigen Behandlungspause (Tage 15-28), in der kein Wirkstoff injiziert wurde. Die Dosis von GM-CSF betrug 125 µg/m²/Injektionstag. Es wurden keine Unterbrechungen zwischen den Behandlungszyklen gemacht. Die erste s.c. Injektion mit GM-CSF wurde im Studienzentrum angewendet, um Reaktionen auf die erste Dosis (z. B. Hitzewallungen, Bewusstlosigkeit, Schwindel oder Schwäche) beobachten zu können. Die Patienten mussten für vier Stunden nach der ersten Injektion von GM-CSF (Tag 1, Zyklus 1) engmaschig überwacht werden (d. h. Ablesung der Vitalparameter nach 1, 2 und 4 Stunden).</p> <p>Die darauffolgenden GM-CSF-Injektionen konnten vom Patienten selbst oder von einem Betreuer zu Hause nach einer entsprechenden Einweisung angewendet werden. Dieser 28-tägige Behandlungszyklus konnte bis zu 12 Monate wiederholt werden.</p> <p>Die Behandlung mit GM-CSF wurde fortgesetzt bis eines der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> PDr nach 24 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • kein Ansprechen nach 12 Monaten Therapie. • unzumutbare Toxizität, die zu einem Studienabbruch aufgrund therapiebedingter Nebenwirkungen führte. • der Prüfarzt empfahl, im Interesse des Patienten die Studienbehandlung abzubrechen oder eine andere Therapie in Betracht zu ziehen. • der Patient zog seine schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme zurück. <p>Patienten mit Therapieansprechen (PR, CR) nach 12 Monaten sollten die „EOT-Visite“ erst nach 18 Monaten oder zum Zeitpunkt des PD (PDn, PDr, PDcns) haben (abhängig davon, welches Ereignis früher eintrat). Bis zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung fortgeführt werden.</p>
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	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt <u>Dauerhafte Ansprechrate (DRR):</u> Definiert als die Rate des Ansprechens (CR oder PR), das mindestens sechs Monate kontinuierlich anhält und innerhalb von 12 Monaten nach der Randomisierung beginnt (bestätigt durch EAC). Die Ansprechrate der Tumoren war anhand der modifizierten WHO-Kriterien (Bestimmung der Läsionsgröße anhand längster perpendikulärer Durchmesser) zu bewerten: am Tag 1 (+/- 3 Tage) eines 28-tägigen Injektions-Zyklus (allerdings nicht beim ersten Zyklus) und am Ende der Behandlung (30 Tage nach der letzten Injektion, +/- 7 Tage).</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS). • Gesamtansprechrate und Krankheitslast. • Eintreten des Ansprechens. • Zeit bis zum Therapieversagen. • Dauer des Ansprechens. • Ansprechintervall. <p>Die Operationalisierung der Endpunkte ist in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenberichtete Lebensqualität (LQ) - LQ mittels Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier (FACT-BRM). • Auswirkung des Ansprechens (partiell oder vollständiges Ansprechen) auf Gesamtüberleben • Auswirkung des <i>BRAF</i>-Mutationsstatus auf den Behandlungserfolg. <p>Sicherheitsauswertungen <u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden gemeldet im Zeitraum: von Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation; UE - von der ersten Gabe bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen (Begründung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kovariatenanalyse der primären / sekundären Endpunkte wurde überarbeitet (Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren). • Auf den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit des Ansprechens“ und auf die dazugehörige Analyse wurde verzichtet (Bedeutung des Endpunkts als gering eingeschätzt). • Testsequenz für OS wurde hinzugefügt - im Falle einer Signifikanz des primären Endpunkts (OS als bedeutsamen Endpunkt untersuchen). • nicht-adjustierter Log-Rank-Test wurde als primäre Analysemethode für OS hinzugefügt. Cox proportionales Hazard Modell wurde verwendet, um die Hazard Ratio (HR) zu schätzen und andere Kovariaten zu adjustieren (Untersuchung von OS, Adjustierung bzgl. wichtiger Kovariaten). • explorative Analyse des Einflusses des <i>BRAF</i>-Mutationsstatus wurde hinzugefügt (Überprüfen unterschiedlicher Behandlungseffekte je nach <i>BRAF</i>-Status). • Folgende Sicherheitsanalysen wurden hinzugefügt: fatale UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE adjustiert bezüglich Dauer der Behandlung (zusätzliches Bereitstellen von Informationen bzgl. Sicherheit). • Analyse-Sets für patientenberichtete Endpunkte wurden folgendermaßen verändert: von der Intention to treat (ITT)-Population auf eine Teilmenge der ITT-Population mit mindestens einer Messung nach Studienbeginn (ermöglichte die Berechnung der Änderung zu Studienbeginn). • Die Veränderung seit Studienbeginn wurde mit einem linearen gemischten Modell für wiederholte Messungen analysiert, anstatt mit einem ungepaarten t-Test für die mittlere Veränderung oder eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (Berücksichtigung der Eigenschaften patientenberichteter Daten). • Auf die zweite Interimsanalyse wurde verzichtet (Timing des EAC).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es liegen keine Daten vor, die auf die erwartete DRR unter GM-CSF bei Patienten mit nicht resezierbarem Melanom schließen lassen. Es wurde angenommen, dass GM-CSF bezüglich DRR bei < 10 % abschneidet.</p> <p>Unter der Annahme einer beabsichtigten Fallzahl von 360 Patienten (randomisiert 2:1; Talimogen laherparepvec:GM-CSF), lassen sich die in der Abbildung dargestellten Unterschiede bezüglich DRR mit einer 90 %-igen Power (zweiseitiger Test; Fehler 1. Art mit 5 %) ermitteln.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																		
		<p data-bbox="786 280 1350 371">Figure 8-2. Detectable Differences in Durable Response Rate for 90% Power and 2-sided 5% Type I Error (Based on Theoretical Values for Control Ranging between 0% and 20%)</p> <table border="1" data-bbox="759 383 1377 913"> <caption>Data points for Figure 8-2</caption> <thead> <tr> <th>True Difference (%)</th> <th>Control Detectable Difference (%)</th> <th>OncoVEX Detectable Difference (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>5</td></tr> <tr><td>2</td><td>2</td><td>7</td></tr> <tr><td>4</td><td>4</td><td>9</td></tr> <tr><td>6</td><td>6</td><td>11</td></tr> <tr><td>8</td><td>8</td><td>13</td></tr> <tr><td>10</td><td>10</td><td>15</td></tr> <tr><td>12</td><td>12</td><td>17</td></tr> <tr><td>14</td><td>14</td><td>19</td></tr> <tr><td>16</td><td>16</td><td>21</td></tr> <tr><td>18</td><td>18</td><td>23</td></tr> <tr><td>20</td><td>20</td><td>25</td></tr> <tr><td>22</td><td>22</td><td>27</td></tr> <tr><td>24</td><td>24</td><td>29</td></tr> <tr><td>26</td><td>26</td><td>31</td></tr> <tr><td>28</td><td>28</td><td>33</td></tr> <tr><td>30</td><td>30</td><td>35</td></tr> <tr><td>32</td><td>32</td><td>37</td></tr> <tr><td>34</td><td>34</td><td>39</td></tr> <tr><td>36</td><td>36</td><td>41</td></tr> <tr><td>38</td><td>38</td><td>43</td></tr> <tr><td>40</td><td>40</td><td>45</td></tr> </tbody> </table>	True Difference (%)	Control Detectable Difference (%)	OncoVEX Detectable Difference (%)	0	0	5	2	2	7	4	4	9	6	6	11	8	8	13	10	10	15	12	12	17	14	14	19	16	16	21	18	18	23	20	20	25	22	22	27	24	24	29	26	26	31	28	28	33	30	30	35	32	32	37	34	34	39	36	36	41	38	38	43	40	40	45
True Difference (%)	Control Detectable Difference (%)	OncoVEX Detectable Difference (%)																																																																		
0	0	5																																																																		
2	2	7																																																																		
4	4	9																																																																		
6	6	11																																																																		
8	8	13																																																																		
10	10	15																																																																		
12	12	17																																																																		
14	14	19																																																																		
16	16	21																																																																		
18	18	23																																																																		
20	20	25																																																																		
22	22	27																																																																		
24	24	29																																																																		
26	26	31																																																																		
28	28	33																																																																		
30	30	35																																																																		
32	32	37																																																																		
34	34	39																																																																		
36	36	41																																																																		
38	38	43																																																																		
40	40	45																																																																		
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p data-bbox="694 945 1385 1010">Zwei formale Interimsanalysen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit waren geplant.</p> <p data-bbox="694 1016 1385 1198">Die erste Interimsanalyse wurde für den Zeitpunkt geplant, zu dem die ersten 75 Patienten neun Monate lang an der Studie teilnahmen. Dabei wurde die Wirksamkeit anhand CR, PR und DRR (d. h. CR und / oder PR hielten mindestens sechs Monate an) bewertet. Die Sicherheitsanalyse fand im Rahmen dieser Interimsanalyse ebenfalls statt.</p> <p data-bbox="694 1205 1385 1270">Die zweite Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt. Diese Entscheidung wurde im SAP festgehalten.</p> <p data-bbox="694 1276 1385 1458">Das data monitoring committee (DMC) konnte im Falle unerwarteter Sicherheitsbedenken eine Empfehlung bezüglich eines Studienabbruchs, einer geringeren Aufnahme der Patienten oder eines Wechsels von Patienten (auch zukünftige) von der Kontrollgruppe zur Talimogen laherparepvec-Gruppe aussprechen.</p>																																																																		
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge																																																																			
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mithilfe eines interactive voice response systems (IVRS) im Verhältnis 2:1 (Talimogen laherparepvec:GM-CSF) stratifiziert randomisiert.																																																																		
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p data-bbox="694 1662 1385 1727">Die Stratifizierung erfolgte nach folgenden prognostischen Faktoren:</p> <ul data-bbox="694 1733 1385 2038" style="list-style-type: none"> • Stelle des ersten Krankheitsrezidivs (in-transit oder entfernt (Haut) vs. Lymphknoten vs. viszeral). • Vorhandensein von Lebermetastasen: Ja / Nein. • Stadium der Erkrankung (Stadium IIIB / C vs. Stadium IVM1a vs. Stadium IVM1b vs. Stadium IVM1c). • Keine vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung außer adjuvanter Behandlung vs. vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung außer adjuvanter Therapie und rezidivierende Krankheit 																																																																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von einem Jahr nach der Primärdiagnose vs. vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung außer adjuvanter Therapie und rezidivierende Krankheit mindestens ein Jahr nach der Primärdiagnose.</p> <p>Der Anteil der Patienten im Stadium IVM1c sollte durch die Randomisierung auf max. 40 % begrenzt und auf die beiden Studienarme verteilt werden, damit der Anteil der Patienten im Stadium IVM1c in jedem Studienarm max. 40 % beträgt. Dieser Anteil der Patienten im Stadium IVM1c entspricht der Verteilung zwischen Stadium IVM1c und früheren Stadien bei den Melanom-Patienten, die in die Phase II-Studie eingeschlossen wurden.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Offene (open-label) Studie.</p> <p>Die Patientennummer und die Zugehörigkeit zum Studienarm wurden mittels eines zentralen telefonischen Randomisierungssystems zugeordnet.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde von BioVex, Inc zur Verfügung gestellt. • Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. • Die Gruppeneinteilung erfolgte mittels eines IVRS.
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<p>Offene (open-label) Studie.</p> <p>Die Daten für den primären Endpunkt DRR wurden von einem unabhängigen, verblindeten EAC überprüft und bestätigt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>ITT-Population:</p> <p>Alle zu ihrer Studienmedikation randomisierten Patienten.</p> <p>Per Protocol-Population:</p> <p>Alle zur Studienteilnahme geeigneten randomisierten Patienten, die mindestens zwei Therapiezyklen erhielten und die nach acht Wochen der Therapie die Untersuchungen abgeschlossen haben (bzw. zu einem späteren Zeitpunkt der Beendigung der Studie für Patienten, die länger als acht Wochen an der Studie teilnahmen), es sei denn, sie mussten die Therapie vor Beendigung von zwei Therapiezyklen aufgrund von Sicherheitsbedenken oder Progression der Erkrankung abbrechen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Safety-Population: Alle randomisierten und behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>EAC-evaluierbare Patienten: Alle Patienten, deren Daten durch das EAC beurteilt wurden. Diese Patienten hatten ein Ansprechen (PR / CR) oder innerhalb von neun Monaten Behandlung kein Ansprechen nach Einschätzung des Prüfarztes. Die Patienten wurden entsprechend des Studienarms analysiert, zu dem sie randomisiert wurden.</p> <p>Die Primäranalyse des primären Endpunktes und aller Ansprechen-basierten Endpunkte erfolgte, wenn keiner der Patienten mehr die Möglichkeit hatte, die Kriterien für DRR zu erfüllen bzw. wenn bei allen Patienten 18 Monate seit der ersten Dosis vergangen waren (abhängig davon, welches Ereignis früher eintrat). Der sekundäre Endpunkt OS sollte getestet werden, wenn eine statistische Signifikanz für den primären Endpunkt DRR nachgewiesen wurde. Die primäre Analyse des OS sollte entweder nach 290 Todesfällen oder zum Zeitpunkt der primären Analyse der DRR stattfinden (abhängig davon, welches Ereignis später eintrat). Falls sich zum Zeitpunkt der primären Analyse der DRR weniger als 290 Todesfälle ereigneten, dann sollte eine Interimsanalyse des OS durchgeführt werden. Eine nicht-inferentielle Analyse des OS nach drei Jahren, nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, sollte ebenfalls durchgeführt werden. Im Rahmen der primären Analyse wurden die Ergebnisse der beiden Behandlungsarme anhand der ITT-Population verglichen. Eine Sensitivitätsanalyse wurde anhand der PP-Population (bzw. anderer oben beschriebener klinisch bedeutsamer Populationen) durchgeführt.</p> <p>Primärer Endpunkt DRR Die primäre Analyse der DRR wurde mithilfe eines zweiseitigen nicht-adjustierten exakten Tests nach Fisher durchgeführt, um festzustellen, ob die DRR unter Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF verbessert werden konnte. Ein Studienerfolg wurde definiert als das Ablehnen der Nullhypothese (d. h. keine Unterschiede bzgl. DRR zwischen den Studienarmen) zum Zeitpunkt der Interims- bzw. Primäranalyse mithilfe eines zweiseitigen exakten Tests nach Fisher mit einem p-Wert $\leq 0,0488$.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Gesamtüberleben (OS) Die primäre Analyse für OS war der nicht-adjustierte Log-Rank-Test. Analysen vor der primären OS-Analyse (inkl. aller Auswertungen aller Interims- und der Primäranalyse von DRR): p-Wert $\leq 0,0001$ aus dem zweiseitigen Log-Rank-Test wurde als Erfolg definiert. Primäre OS-Analyse: p-Wert $\leq 0,05$ wurde als Erfolg definiert. Ein Cox proportionales Hazard Modell wurde verwendet, um die HR zu schätzen. Die OS-Analyse wurde anhand der ITT-Population durchgeführt. OS wurde zu folgenden Zeitpunkten ausgewertet: bei jeder Interimsanalyse, bei der finalen Analyse von DRR, bei der</p>

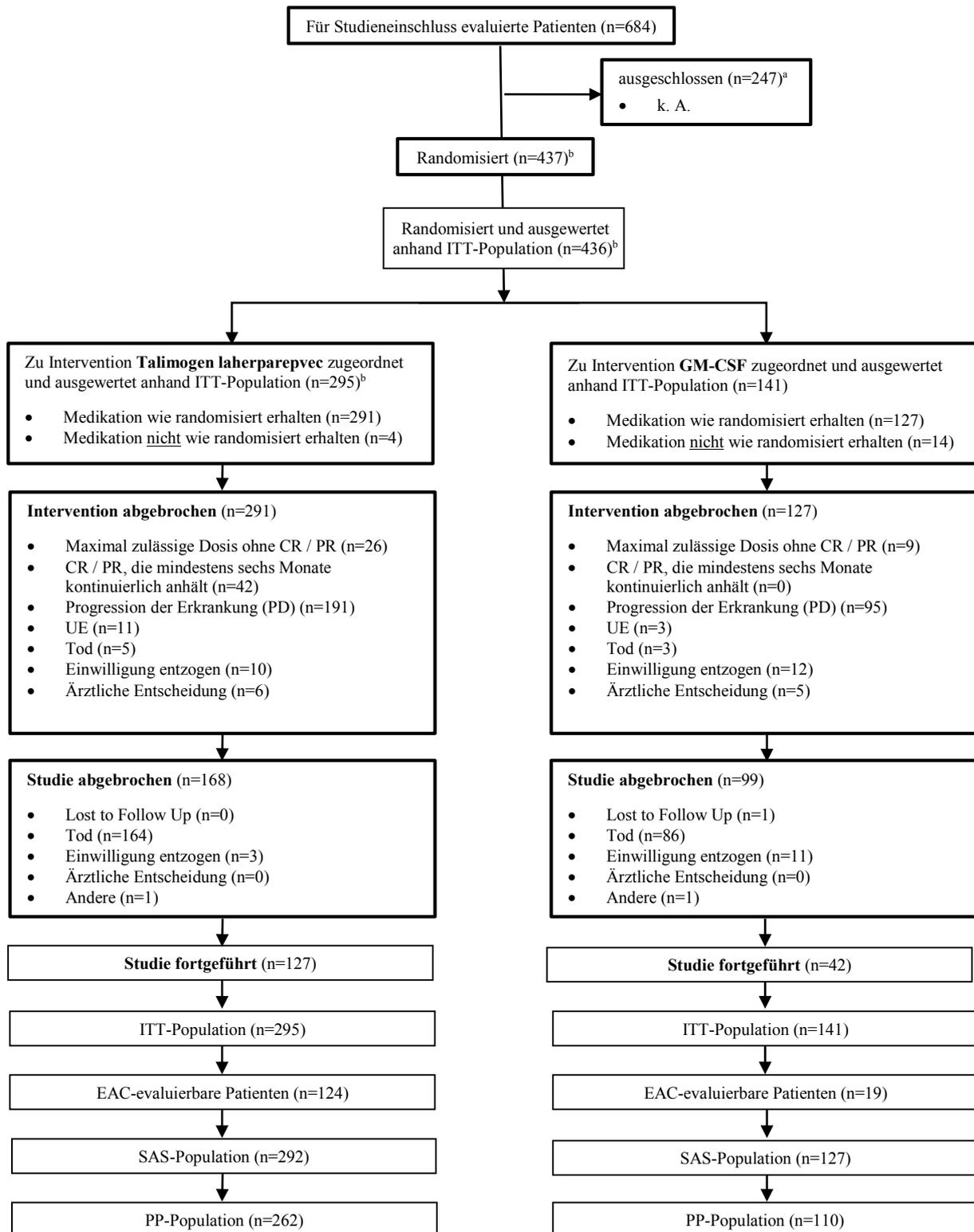
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>finalen Analyse von OS nach 290 Todesfällen (wenn sie nicht gleichzeitig mit der finalen Analyse von DRR stattfand). Ein einseitiges Alpha-Spending mit Wert 0,0001 wurde angewandt, um die Möglichkeit eines unerwarteten Effekts im Überleben zu jedem Analysezeitpunkt kontrollieren zu können.</p> <p>Analysen der systemischen Wirkung</p> <p>Basierten auf messbaren Läsionen von Patienten, bei denen mindestens eine Dosis Talimogen laherparepvec intraläsional injiziert wurde. Diese Analysen wurden für Patienten, die GM-CSF (s.c.) erhielten, nicht durchgeführt.</p> <p><i>Gesamtansprechrates und Krankheitslast</i></p> <p>Statistische Methoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates nach Behandlungsarmen zusammengefasst. • beste Tumorreduktion mittels Wilcoxon-Rangsummentest und t-Test nach Lognormaltransformation. • Längsschnittbetrachtung der Tumorlokalisierung. <p><i>Eintreten des Ansprechens, Zeit bis zum Eintreten des Therapieversagens, Dauer des Ansprechens, Ansprechintervall</i></p> <p>Statistische Methoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier Sterbetafeln. • Log-Rank-Test. <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Alle UE wurden mit Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Studienbeginn und demographische Variablen</p> <p>Für den Vergleich herangezogene demographische Kriterien waren Geschlecht, Alter, Body Mass Index, geografische Region, Krankheitsdauer, vorangegangene krankheitsspezifische Therapie und Schweregrad der Krankheit zu Studienbeginn (z. B. Tumorgrad, primäre Lokalisation der Krankheit, Ausmaß der Krankheit).</p> <p>Analyse Subsets:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (Stadium IIIB/IIIC, IVM1a, IVM1b, IVM1c). • Gruppiertes Stadium (mittleres Stadium (IIIB/IIIC, IVM1a) vs. spätes Stadium (Stadium IVM1b, IVM1c)). • Therapielinie (nach IVRS, Erstlinientherapie: keine Vorbehandlung vs. Zweit- oder Mehrlinientherapie: vorherige nicht-chirurgische Melanombehandlung, außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv innerhalb von einem Jahr nach erster Diagnose und vorherige nicht-chirurgische Melanombehandlung außer adjuvante Therapie mit Rezidiv nach mehr als einem Jahr nach erster Diagnose). • Randomisierungsperiode. <p>Stratifizierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation des ersten Rezidivs (in-transit oder entfernt (Haut) vs. Lymphknoten vs. viszeral).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (Stadium IIIB/C vs. IVM1a vs. IVM1b vs. IVM1c). • Vorhandensein von Lebermetastasen (nein vs. ja). • Keine vorangegangene nicht-chirurgische Melanombehandlung außer adjuvante Behandlung vs. vorangegangene nicht-chirurgische Melanombehandlung, außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv innerhalb von einem Jahr nach erster Diagnose vs. vorangegangene nicht-chirurgische Melanombehandlung, außer adjuvante Behandlung mit Rezidiv nach einem Jahr nach erster Diagnose. <p>Sensitivitätsanalysen (OS)</p> <p>Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls anhand der PP-Population (mit der gleichen Methodik wie für die ITT-Population) durchgeführt.</p> <p>Es wurde ein Cox-Regressionsmodell herangezogen und um zuvor spezifizierte Faktoren (siehe nachfolgend) adjustiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter • Region • Zeit von Diagnose bis zum Rezidiv • Ort des ersten Rezidivs • Vorangegangene nicht-chirurgische Melanom-Behandlung Vorhandensein von Lebermetastasen • Krankheitsstadium • ECOG-Performance Status und • Laktatdehydrogenase-Level (LDH)-Wert zu Studienbeginn. <p>Weiterhin wurde der Effekt der ersten auf die Studienmedikation folgenden Krebsstherapie auf das Gesamtüberleben untersucht.</p> <p>Die erste auf die Studienmedikation folgende Krebsstherapie wurde als zeitabhängige Kovariate in ein Cox-Regressionsmodell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariaten und mit / ohne Werten nach Studienbeginn als Kovariaten integriert, um einen Zusammenhang zwischen ihr und dem Gesamtüberleben zu untersuchen. Die Analyse wurde für jeden Studienarm unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talimogen laherparepvec (n=295). • GM-CSF (n=141). <p>b) Intervention erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talimogen laherparepvec (n=291). • GM-CSF (n=127). <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (auf Basis von ITT-Population, n=295. Ein Patient im Talimogen laherparepvec-Studienarm wurde aus der ITT-Analyse ausgeschlossen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talimogen laherparepvec (n=295). • GM-CSF (n=141).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Talimogen laherparepvec (auf Basis der ITT-Population; n=295)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienmedikation nicht erhalten (n=4). • Behandlungsabbruch (n=291), aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> • Maximal zulässige Dosis ohne PR / CR (n=26). • PR / CR, die mindestens sechs Monate kontinuierlich anhält (n=42). • Progression der Erkrankung (PD) (n=191). • UE (n=11). • Tod (n=5). • Einwilligung entzogen (n=10). • Ärztliche Entscheidung (n=6). <p>GM-CSF (auf Basis der ITT-Population; n=141)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienmedikation nicht erhalten (n=14). • Behandlungsabbruch (n=127), aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> • Maximal zulässige Dosis ohne PR / CR (n=9). • Progression der Erkrankung (PD) (n=95). • UE (n=3). • Tod (n=3). • Einwilligung entzogen (n=12). • Ärztliche Entscheidung (n=5).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 29.04.2009 Aufnahme des letzten Patienten in die Studie: 08.06.2011 Letzter Patient; letzte Anwendung der Studienmedikation: 22.10.2012 Data-Cut-off-Datum: 21.12.2013 Nachbeobachtungszeitraum: Drei Jahre (OS Nachbeobachtung, pro Patient)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a manuell berechnet

^b Es erfolgten 439 Randomisierungen. Ein Patient hat sich an drei unterschiedlichen Studienorten randomisieren lassen (zwei Mal zum GM-CSF-Arm mit Widerruf der schriftlichen Einverständniserklärung, ein Mal zum Talimogen laherparepvec-Arm mit Teilnahme an der Studie). Somit wurden insgesamt 437 Patienten randomisiert. Dieser Patient wurde aus der ITT- und PP-Population ausgeschlossen und nur in der Safety-Population berücksichtigt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte 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:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. 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 sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OPTiM

Studie: OPTiM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Amgen 2014)	A
Studienprotokoll (Amgen 2013b)	B
Statistischer Analyseplan (Amgen 2013d)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

OPTiM-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene (open-label) Studie der Phase III mit einer 2:1-Randomisierung zu den Studienarmen Talimogen laherparepvec oder GM-CSF.
A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat per Computer erzeugt.
A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines telefonisch erreichbaren Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt.

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene (open-label) Studie.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene (open-label) Studie, deren Endpunkte zum Ansprechen von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkt-Bewertungs-Komitee (EAC) verifiziert wurden. Patient und behandelnde Personen waren über die Studienmedikation informiert.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines telefonisch erreichbaren Sprachdialogsystems durchgeführt. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Endpunkte zum Ansprechen wurden durch ein unabhängiges, verblindetes EAC überprüft. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ereignis Tod jeglicher Ursache kann objektiv beurteilt werden. Das offene Studiendesign hat keine verzerrende Wirkung auf den untersuchten Endpunkt.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben, und schließt denjenigen aus, der mehrfach in verschiedenen Studienzentren randomisiert wurde.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das offene Studiendesign hat keine verzerrende Wirkung auf den untersuchten Endpunkt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauerhafte Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des Ansprechstatus erfolgte durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurden die Endpunkte zum Ansprechen von einem unabhängigen, verblindeten EAC auf Basis bildgebender Verfahren, klinischen Daten und Labordaten beurteilt. Die Übereinstimmung der Beurteilung durch den Prüfarzt und durch das EAC wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung. Daher wird nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben, und schließt denjenigen aus, der mehrfach in verschiedenen Studienzentren randomisiert wurde.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die endgültige Beurteilung des Endpunktes erfolgte durch das verblindete EAC. Eine Sensitivitätsanalyse zeigt die Übereinstimmung der Beurteilung zwischen Prüfarzt und EAC. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtansprechrage

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des Ansprechstatus erfolgte durch den Prüfarzt. Zusätzlich wurden die Endpunkte zum Ansprechen von einem unabhängigen, verblindeten EAC auf Basis bildgebender Verfahren, klinischen Daten und Labordaten beurteilt. Die Übereinstimmung der Beurteilung durch den Prüfarzt und durch das EAC wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung. Daher wird nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben, und schließt denjenigen aus, der mehrfach in verschiedenen Studienzentren randomisiert wurde.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die endgültige Beurteilung des Endpunktes erfolgte durch das verblindete EAC. Eine Sensitivitätsanalyse zeigt die Übereinstimmung der Beurteilung zwischen Prüfarzt und EAC. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Fragebogen wurde unverblindet von den Patienten ausgefüllt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben, und schließt denjenigen aus, der mehrfach in verschiedenen Studienzentren randomisiert wurde.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Eine Verzerrung kann aufgrund der unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den ersten Zyklen sowie der unterschiedlichen mittleren Behandlungsdauer in den Studienarmen nicht ausgeschlossen werden.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den ersten Zyklen sowie der unterschiedlichen mittleren Behandlungsdauer in den Studienarmen ist eine Verzerrung der Ergebnisse des Endpunktes nicht auszuschließen.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden unverblindet basierend auf dokumentierten Ereignissen, körperlichen Untersuchungen und Laborparametern erfasst.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Safety-Population durchgeführt. Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten. Patienten, die randomisiert wurden, aber die Studie verließen bevor sie eine Studienmedikation erhielten, wurden von den Sicherheitsauswertungen ausgeschlossen, jedoch bezüglich Tumorsprechen und Gesamtüberleben weiter beobachtet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 005/05-E

Studie: 005/05-E

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Amgen 2013a)	A
Studienprotokoll (Amgen 2012)	B
Statistischer Analyseplan (Amgen 2013c)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie 005/05-E ist eine Extension der multizentrischen, randomisierten, offenen (open-label) Studie OPTiM der Phase III. Die 2:1-Randomisierung der OPTiM-Studie zu den Studienarmen Talimogen laherparepvec oder GM-CSF wurde in der Extensionsstudie beibehalten. Ein Crossover war nicht erlaubt.

A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die 2:1-Randomisierung der OPTiM-Studie zu den Studienarmen Talimogen laherparepvec oder GM-CSF wurde in der Extensionsstudie beibehalten. Die Randomisierungssequenz wurde in der OPTiM-Studie adäquat per Computer erzeugt.

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die 2:1-Randomisierung der OPTiM-Studie zu den Studienarmen Talimogen laherparepvec oder GM-CSF wurde in der Extensionsstudie beibehalten. Die Randomisierung in der OPTiM-Studie wurde zentral unter Verwendung eines telefonisch erreichbaren Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt.

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene (open-label) Studie.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene (open-label) Studie. Patient und behandelnde Personen waren über die Studienmedikation informiert.

A, B, C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der OPTiM-Studie, die in der 005/05-E Studie fortgeführt wurde, wurde zentral unter Verwendung eines telefonisch erreichbaren Sprachdialogsystems durchgeführt. Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Dauerhafte Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des Ansprechstatus erfolgte durch den Prüfarzt, analog der OPTiM-Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis des Full-Analysis-Sets durchgeführt. Das Full-Analysis-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Extensionsstudie erhalten haben. Die Patienten wurden analog ihrer Randomisierung in der OPTiM-Studie weiterbehandelt. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten wurden dokumentiert.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten wurden dokumentiert. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtansprechrates

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des Ansprechstatus erfolgte durch den Prüfarzt, analog der OPTiM-Studie.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis des Full-Analysis-Sets durchgeführt. Das Full-Analysis-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der Extensionsstudie erhalten haben. Die Patienten wurden analog ihrer Randomisierung in der OPTiM-Studie weiterbehandelt. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten wurden dokumentiert.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Beurteilung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten wurden dokumentiert. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Aufgrund dessen wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden unverblindet basierend auf dokumentierten Ereignissen, körperlichen Untersuchungen und Laborparametern erfasst.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Safety-Population durchgeführt. Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation in der Extensionsstudie erhielten. Patienten, die die Studie verließen bevor sie eine Studienmedikation in der Extensionsstudie erhielten, wurden von den Sicherheitsauswertungen ausgeschlossen, jedoch bezüglich Tumorausprechen und Gesamtüberleben in der OPTiM-Studie weiter beobachtet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte 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 Anzeichen 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 kodierten 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 Anzeichen 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 behandelnden Personen****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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. 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 behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung 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 dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

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:

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.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene 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: _____

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:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen 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 Patientenzahlen 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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Begründung für die Einstufung:
