Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (Yervoy®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 B

Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen [, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben]

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.11.2013

Inhaltsverzeichnis

Seite

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 23
4.2.1 Fragestellung ... 23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 23
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 35
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 68
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 121
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (H2hH) ... 121
4.3.1.3.1 Mortalität – H2hH ... 122
4.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – H2hH ... 136
4.3.1.3.3 Tumorbedingte Morbidität – H2hH ... 139
4.3.1.3.4 Verträglichkeit – H2hH ... 142
4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – H2hH ... 153
4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 154
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 155
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 155

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 155
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche ... 155
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche ... 156
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche ... 159
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche ... 160
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 161
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 161
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien für indirekte Vergleiche ... 165
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 166
4.3.2.1.3.1 Endpunkt Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 166
4.3.2.1.3.2 Endpunkt Gesundheitsbedingte Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 174
4.3.2.1.3.3 Endpunkt Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT ... 175
4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 180
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 180
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 181
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 181
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 182
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 182
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 183
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 183
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 183
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 184
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 185
4.3.2.3.3.1 Langfristiges Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen ... 185
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 188
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 188
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 189
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 189
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 194
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 196
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ... 197
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 198
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 198
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 199
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 199

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 200
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 201
4.7 Referenzliste 206

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ipilimumab 18

Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 21

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Ipilimumab entsprechend des hierarchischen Vorgehens der Informationsbeschaffung in drei Schritten 24

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien zu Dacarbazin bzw. Vemurafenib einschließlich Begründung 27

Tabelle 4-5: Berücksichtigte Endpunkte Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität 38

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 1 der Informationsbeschaffung 68

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 2 der Informationsbeschaffung 69

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 3 der Informationsbeschaffung 72

Tabelle 4-11: Studienpool – Studien mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet (chemotherapienaive Patienten) 73

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 1 der Informationsbeschaffung 75

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für einen potenziellen Indirekten Vergleich)– Schritt 2 der Informationsbeschaffung 75

Tabelle 4-14: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 3 der Informationsbeschaffung 81

Tabelle 4-15: Studienpool – Zusammenfassender Überblick des resultierenden Studienpools 83

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für den historischen Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den historischen Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie CA 184004, Population „All randomized subjects“) 95

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie CA184-022, Population „All randomized“) 97
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie CA184-024, ITT Population) 99
Tabelle 4-21: Charakteristika der Studienpopulation (nicht-interventionelle Beobachtungsstudie CA184-332, erste Interimsanalyse vom 06.05.2013) 101
Tabelle 4-22: Charakteristika der Studienpopulation (nicht-interventionelle Beobachtungsstudie CA184-338, erste Interimsanalyse vom 08.05.2013) 103
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie MDX010-08, ITT Population) 105
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie MDX010-20 ITT Population) 107
Tabelle 4-25: Anzahl der chemotherapie-naiven Patient nach Studie 112
Tabelle 4-26: Studiendesign – Chemotherapie-naive Patienten 112
Tabelle 4-27: Verteilung der Baseline Charakteristika im kombinierten Datensatz aller Studien – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens 113
Tabelle 4-28: Verteilung der Baseline Charakteristika und der Mortalität pro Behandlungsgruppe – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens 114
Tabelle 4-29: Übersicht über die Propensity Score Modelle – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens 115
Tabelle 4-30: RegressionsKoeffizienten des finalen Propensity Score Modells – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens 115
Tabelle 4-31: Verteilung der Baseline Charakteristika in der Gesamtgruppe und innerhalb der Propensity Score Klassen – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens 118
Tabelle 4-32: Verteilung der Stadien der Metastasierung in der Gesamtgruppe und innerhalb der Propensity Score Klassen – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens 120
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-35: Operationalisierung Gesamtüberleben (OS) 123
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Mortalität aus den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien) 125
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus den eingeschlossenen Studien mit Ipilimumab Monotherapie 3m/kg bei (chemo-) therapienaiven Patienten 129
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt medianes Gesamtüberleben (in Tagen) aus der Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) 132
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt medianes Gesamtüberleben (in Monaten) aus der Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) 132

Tabelle 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität 137
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Änderungen von Baseline zu Woche 12 für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 140
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Verträglichkeit 143
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den EndpunktVerträglichkeit aus den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulationen der Einzelstudien) 147
Tabelle 4-50: Ergebnisse für TAUE aus Studien mit Ipilimumab Monotherapie 3mg/kg (Sicherheitspopulationen der Einzelstudien und gepoolte Analyse, Induktionsphase) 148
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Anzahl der Patienten mit TAUE und irUE (Sicherheitspopulationen) 148
Tabelle 4-52: Anzahl der Patienten mit UE zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH (Sicherheitspopulationen der RCT) 149
Tabelle 4-53: Ergebnisse des Endpunkts Verträglichkeit zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH (Sicherheitspopulationen der RCT) – Relatives Risiko 150
Tabelle 4-54: Ergebnisse des Endpunkts Verträglichkeit zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH (Sicherheitspopulationen der RCT) – Hazard Ratio 150
Tabelle 4-55: Ergebnisse der medianen Zeit (in Tagen) bis zum ersten Ereignis für den Endpunkt Verträglichkeit zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH (Sicherheitspopulationen der RCT) 151
Tabelle 4-56: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit den ZVT Dacarbazin und Vemurafenib 156
Tabelle 4-57: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-58: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 160
Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib 162
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib 163
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib (NO25026 BRIM 3) 163

Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 165
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 166
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 166
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität 168
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität im indirekten Vergleiche 169
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche 170
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche - Basecase 172
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche - Sensitivitätsanalyse 172
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Verträglichkeit 175
Tabelle 4-71: Operationalisierung der Verträglichkeit 176
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials von unerwünschten Ereignissen in Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit aus Studien für indirekte Vergleiche 177
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche 178
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 182
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 182
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 183
Tabelle 4-78: Gepoolte Analyse zum Langzeitüberleben nach einer Ipilimumabtherapie: Anzahl der eingeschlossenen Patienten und Studien 185
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Mortalität 185
Tabelle 4-80: Überlebensraten der einarmigen Metaanalyse zum Langezeitverlauf 186
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 197
Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 198
Tabelle 4-83 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE 218
Tabelle 4-84 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE 220
Tabelle 4-85 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE 222
Tabelle 4-86 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE 224

Tabelle 4-87 (Anhang 4-A):Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE 226
Tabelle 4-88 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE 228
Tabelle 4-89 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Studien des pharmazeutischen Unternehmers 235
Tabelle 4-90 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 1 der Informationsbeschaffung 236
Tabelle 4-91 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 2 der Informationsbeschaffung 237
Tabelle 4-92 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 3 der Informationsbeschaffung 238
Tabelle 4-93 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zum indirekten Vergleich (ZVT) 239
Tabelle 4-94 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, mit Ipilimumab im hinzukommenden Anwendungsgebiet - Studien des pharmazeutischen Unternehmers 240
Tabelle 4-95 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 1 der Informationsbeschaffung 242
Tabelle 4-96 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 2 der Informationsbeschaffung 242
Tabelle 4-97 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 3 der Informationsbeschaffung 244
Tabelle 4-98 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zum indirekten Vergleich (ZVT) 246
Tabelle 4-99 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie BRIM3 248
Tabelle 4-100 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184004 268
Tabelle 4-101 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-022 279
Tabelle 4-102 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-024 288
Tabelle 4-103 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-332 299
Tabelle 4-104 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-338 304
Tabelle 4-105 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie MDX010-08 309
Tabelle 4-106 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie MDX010-20 320
Tabelle 4-107 (Anhang 4-G): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie "Ipilimumab Phase II/III" 335
Tabelle 4-108 (Anhang 4-G): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie "CA184-024" 347
Tabelle 4-109 (Anhang 4-G): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie "CA187-332" 360
Tabelle 4-110 (Anhang 4-G): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie "CA187-338" 373

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Gesamtüberleben der DTIC Arme verschiedener DTIC-Arme 41
Abbildung 2: Netzwerkdarstellung für einen Indirekten Vergleich vs. DTIC 80
Abbildung 3: Verteilung der Propensity Scores des finalen Modells in den beiden Behandlungsgruppen - Studien zur Bewertung des Zusatznutzens 116
Abbildung 4: Altersverteilung in den Behandlungsgruppen der Gesamtgruppe und den fünf Propensity Score Klassen - Studien zur Bewertung des Zusatznutzens 119
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens der vorbehandelten Patienten, die mit IPI 3mg in RCT behandelt wurden 128
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens der therapienaiven Patienten, die mit IPI 3 mg in RCT behandelt wurden 130
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens der Studie CA184-024 für DTIC sowie der chemotherapienaiven Patienten, die IPI 3 mg in Studien erhalten haben ... 131
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 1 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms 133
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 2 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms 133
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 3 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms 134
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 4 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms 134
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 5 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms 135
Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Ipilimumab versus Dacarbazin 136
Abbildung 14: Netzwerkstruktur für den Endpunkt Mortalität 167
Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Ipilimumab versus Dacarbazin 171
Abbildung 16: Indirekter Vergleich - Forestplot zum Endpunkt Mortalität 173
Abbildung 17: Netzwerkstruktur für den Endpunkt Verträglichkeit 175
Abbildung 18: Indirekter Vergleich - Forestplot zum Endpunkt Verträglichkeit 179
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven des Langzeitüberlebens aller Patienten, die mit IPI 3mg behandelt wurden (alle Studien) 186
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven des Langzeitüberlebens aller Patienten, die mit IPI 3mg behandelt wurden (PhII-IV-Studien und EAU) 187

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
024	steht für die klinische Studie CA184-024
332	steht für die retrospektive Beobachtungsstudie CA184-332
338	steht für die retrospektive Beobachtungsstudie CA184-338
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BID	zweimal täglich (*bis in die*)
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Objektives Ansprechen (*Best Objective Response*)
BORR	Rate des besten Gesamtansprechens (*Best Overall Response Rate*)
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (Genname)
BSC	*Best Supportive Care*, i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten (Definition des G-BA)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (*Committee for Medical Prodcus for Human Use*)
CONSORT	Konsolidierte Standards für Studienberichte (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)
CSR	Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*)
CT	Studienbezeichnung gemäß ClinicalTrial.gov-Identifikation
CTCAE	geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
CTLA	zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen*)
DCR	Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DTIC	Dacarbazin
EAU	*Expanded Access Use*, hier bezogen auf die Studie CA184-045, in der Ipilimumab vor Marktzulassung in definierten Zentren in den Argentinien, Brasilien, Kanada und den USA zur Verfügung gestellt wurde
EC	Europäische Kommission (European Commission)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm

EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
gp100	Glykoprotein 100 (Tumorvakzin)
H2H	Aktiv kontrollierte randomisierteStuide (*Head to Head*)
H2hH	Abkürzung für die verwendete Methode des direkter Vergleichs einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle (*Head to historical Head*)
HR	Hazard Ration
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*)
i.d.R.	in der Regel
i.e.S.	im engeren Sinne
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irSUE	immunvermittelte SUE(*serious immune-related treatment-emergent adverse event*)
irUE	immunvermittelte UE (*immune-related treatment-emergent adverse event*)
i.S.	im Sinne
ITT	Patienten, die einer Behandlungsoption zugeteilt wurden (Intention to Treat)
i.v.	intravenös
k. A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
M (M0/M1a/M1b/ M1c)	Fernmetastasen (Subgruppeneinteilung nach Lokalisation der Meta-stasen)
m^2	Quadratmeter
Mg	Milligramm
M-Stadium	Metastasestadium
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximum Tolerated Dosis
MW	Mittelwert

N	Anzahl
n. d.	Bibliografische Recherche nicht durchgeführt
ORR	Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*)
OS	Gesamtüberleben (*Overall survival*)
OVL	Übereinstimmungscoefficient (*Overlapping Coefficient*)
PFS	progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*)
PH II/III	gepoolte Daten chemotherapienaiver Patienten aus RCT (CA184-004, CA184-022,MDX010-008, MDX010-020), die mit Ipilimumab 3mg/kg (Induktionsregime/ Monotherapie) untersucht wurden
Pl	Placebo
PO	oral (*per os*)
PS	Propensity Score
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	Täglich (*quaque die*)
QoL	Lebensqualität (*Quality of Life*)
q x d	alle x Tage eine Dosis
q x wk	alle x Wochen eine Dosis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
rIL-21	Recombinant interleukin-21
RR	Relatives Risiko
SD	Stabile Erkrankun g (Stable Disease)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
s.	siehe
s.c.	subkutan
s.o.	siehe oben
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Initiative zur Stärkung des Reportings von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)*
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*treatment-emergent serious adverse event*)
TAUE	therapieassoziierten UE (*drug-related*)
UE	unerwünschte Ereignisse (*treatment-emergent adverse event*)
UEA	unerwünschte Ereignissen, die zum Therapieabbruch des Patienten

	geführt haben
ULN	Obere Normgrenze (*Upper Limit of Normal*)
VerfO	Verfahrensordnung
TREND	Transparentes Reporting von Evaluationen mit nicht-randomisiertem Design *(Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design)*
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)
Wo	Woche
z. T.	zum Teil
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Hintergrund

Am 31.10.2013 hat die Europäische Kommission (EC) die Zulassungserweiterung von Ipilimumab genehmigt, sodass Ipilimumab als Induktionstherapie von 3°mg / kg Körpergewicht seither im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms auch bei therapienaiven, erwachsenen Patienten eingesetzt werden kann. Hiermit wird ein kritischer medizinischer Bedarf gedeckt: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom können nun – ohne dass eine andere (häufig chemotherapeutische) Therapie vorangehen muss – frühzeitig im Krankheitsverlauf Ipilimumab erhalten. Andere Behörden hatte dieses gesamte IndikationsgebietPatientenpopulation bereits bei der ersten Einreichung der Daten zugelassen wie z.B. die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA.

Die Zulassungserweiterung der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) erfolgte anhand der Daten aus zwei retrospektiven einarmigen Phase-IV-Studien mit therapienaiven Patienten sowie anhand gepoolter Daten von Phase-II und Phase-III-Studien mit chemotherapienaiven Patienten, die mit einer Induktionstherapie in der zugelassenen Dosis von 3°mg / kg in der Monotherapie behandelt wurden.

Die geschätzten 1-Jahresüberlebensraten lagen bei 59,5 % (95 % KI: 50,1 - 67,8) und 49,3 % (95 % KI: 35,6 - 61,6) in den beiden retrospektiven Beobachtungsstudien. Die geschätzten 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei chemotherapienaiven Patienten (n = 78) aus gepoolten klinischen Phase-II- und -III-Studiendaten betrugen 54,1 % (95 % KI: 42,5 - 65,6) bzw. 32,0 % (95 % KI: 20,7 - 42,9). Das Nebenwirkungsprofil von therapienaiven und vorbehandelten Patienten wurde als vergleichbar eingestuft.

Die Bewertung des Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) zum Nutzen-Risiko-Profil von Ipilimumab macht deutlich, warum die Zulassungsbehörde die vorgelegten Daten zu den therapienaiven Patienten positiv beurteilt. Als Gründe, Ipilimumab für Melanoma-Patienten "*without restrictions regarding the line*" positiv zu bewerten, fasst das Committee zusammen: *„(...) similarity between patient characteristics of previously treated and untreated patients, the pharmacological rationale assuming similar activity for ipilimumab in different treatment setting and consistent beneficial effect on OS in comparison to DTIC observed in the clinical trials regardless the line of therapy. Regarding the safety, the data from the observational studies increase the database for safety considerably and indicate a similar safety profile for first and second line ipilimumab treatment (3°mg°/°kg).*"

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im hinzukommenden Anwendungsgebiet gegen die ZVT liegen nicht vor.

Das Dosisschema von 10 mg/kg in Kombination mit DTIC, das in der vergleichenden Studie CA184-024 verwendet wurde, wird von dem CHMP – trotz einer möglicherweise besseren Wirksamkeit – aus Gründen nicht-akzeptabler Toxizität verworfen. Dies erfolgt vorbehaltlich der Ergebnisse der laufenden Studie CA184-169, die Ipilimumab in den Dosierungen 3 mg/kg

und 10 mg/kg bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht (Ergebnisse 2017 erwartet).

Im Zulassungsprozess hat die CHMP Ergebnisse aus Studien im Anwendungsgebiet gewürdigt, die in der Dosierung abweichen (v.a. in der Dosierung 10 mg/kg und Kombinationstherapien) bzw. Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten untersuchen und welche die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom bestätigen: „*Overall, based on the evidence and arguments summarized above, the CHMP concluded that sufficient evidence of the efficacy of ipilimumab 3 mg/kg in previously untreated patients has been provided*“ Die CHMP würdigt ebenso die Überlegenheit von Ipilimumab gegenüber historischen Kontrollen mit DTIC.

Da es sich bei der Zulassungserweiterung um eine sogenannte Typ-II-Variation (also eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008) handelt, macht diese Indikationserweiterung die Vorlage eines Dossiers nach §35a SGB V erforderlich. In der Erstbewertung von Ipilimumab nach §35a SGB V bei fortgeschrittenen Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert), die davor eine Therapie erhalten hatten, hatte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care (BSC) ausgesprochen.

Fragestellung

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab (YERVOY®) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität, krankheitsbedingter Morbidität und Verträglichkeit im Vergleich zu DTIC und perspektivisch zu Vemurafenib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben, zu bewerten?

Datenquellen

Die Zulassungserweiterung erfolgte anhand der Daten aus zwei retrospektiven einarmigen Phase-IV-Studien mit therapienaiven Patienten sowie anhand gepoolter Daten von Phase-II und Phase-III-Studien mit chemotherapienaiven Patienten, die mit einer Induktionstherapie in der zugelassenen Dosis von 3 mg/kg in der Monotherapie behandelt wurden. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im hinzukommenden Anwendungsgebiet in der zugelassenen Dosierung (3 mg/kg in der Induktionstherapie) liegen nicht vor.

Es wurden zwei systematische bibliographischen Recherchen sowie Recherchen in Studienregistern durchgeführt, um sicherzustellen, dass die gesamte Evidenz für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wird. Die Recherchen ergaben jedoch, dass es nicht möglich ist, den Zusatznutzennachweis von Ipilimumab gegenüber DTIC (bzw. perspektivisch Vemurafenib) durch einen direkten Vergleich oder einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchzuführen

Der Zusatznutzen gegen DTIC wird daher aus einem Vergleich der zusammengeführten patientenindividuellen Daten zu Ipilimumab (3 mg/kg, Induktionsregime, Monotherapie) gegen patientenindividuelle Daten einer Studie zu DTIC abgeleitet, im Folgenden bezeichnet als

„Direkter Vergleich einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle“ und abgekürzt als H2hH (*Head to historical Head*). Damit ist es möglich, den Zusatznutzen mit hinreichender Ergebnissicherheit basierend auf der best-verfügbaren Evidenz abzuleiten.

Mittels einer dritten systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern sowie der Information aus B-MS internen Datenbanken über Studien, an denen B-MS beteiligt war oder ist, werden alle abgeschlossenen Studien (also auch Nicht-RCT) mit Ipilimumab identifiziert, in denen Patienten im hinzugekommenen Anwendungsgebiet mit der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg (Induktionsregime/ Monotherapie) untersucht wurden.

Der resultierende Studienpool wird zusammengeführt und besteht aus sechs Studien, vier RCT der Phasen II und III (CA184-004, CA184-022, MDX010-08 und MDX010-20) sowie zwei retrospektiven Beobachtungsstudien der Phase IV (CA184-332 bzw. CA184-338). Für diese Studien liegen Daten chemotherapienaiver Patienten im hinzukommenden Anwendungsgebiet vor. Der DTIC-Arm der zulassungsrelevanten CA184-024, die Ipilimumab bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenen Melanom in der Dosierung 10 mg/kg in Kombination mit DTCI vs. DTIC alleine untersucht, dient als historische Kontrolle, da B-MS über patientenindividuelle Daten verfügt, die für einen Vergleich mittels Propensity Score Analyse erforderlich sind.

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der Daten der Studienberichte (CSR) sowie für den, für dieses Dossier zusätzlich durchgeführten H2hH auf Basis einer Propensity Score Analyse. Diese wird durchgeführt, um mögliche Verzerrungen durch Unbalancen in den Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen zu reduzieren.

Für die Bewertung des Zusatznutzens gegen Vemurafenib als mögliche ZVT wird der beschriebene H2hH verwendet sowie die Mittels der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierte Zulassungsstudie von Vemurafenib BRIM3. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Angaben aus dem Nutzendossier der Roche Pharma AG Modul 4A zu Vemurafenib vom 17.02.2012.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die drei Schritte der Informationsbeschaffung der bestverfügbaren Evidenz für einen Zusatznutzen

1. Zusatznutzennachweis durch einen direkten Vergleich auf Basis von RCT von Ipilimumab mit der vom G-BA benannten ZVT (DTIC) und der möglichen ZVT (Vemurafenib)

2. Zusatznutzennachweis durch einen indirekten Vergleich von Ipilimumab mit der vom G-BA benannten ZVT auf Basis von RCT

3. Zusatznutzennachweis von Ipilimumab mit der vom G-BA benannten ZVT auf Basis von vergleichenden und nicht-vergleichenden Studien werden folgende Einschlusskriterien definiert (Tabelle 4-1):

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

<table>
<tr><th>1. H2H Studien (RCT)</th><th>2. Indirekter Vergleich (RCT)</th><th>3. vergleichende°/°nicht vergleichende, nicht randomisierte Studien</th></tr>
<tr><td>Patientenpopulation (E1)
Die Studienpopulation umfasst therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen</td><td>Patientenpopulation (E1)
Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen</td><td>Patientenpopulation (E1)
Die Studienpopulation umfasst therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen</td></tr>
<tr><td>Intervention (E2)
Die Intervention ist Ipilimumab (Monotherapie) in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg im Induktionsregime für max. vier Infusionen.</td><td>Intervention (E2)
Ipilimumab in jedweder Dosierung</td><td>Intervention (E2)
Die Intervention ist Ipilimumab (Monotherapie) in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg im Induktionsregime für max. vier Infusionen.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Endpunkte (E3)
Als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens werden Endpunkte herangezogen, die in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss im 2. Kapitel §§°11, 13 und im 4. Kapitel §§°6, 7, 24 mit Morbidität, Mortalität, Verträglichkeit und Lebensqualität definiert sind.
• Berücksichtigt werden daher Studien, welche die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität in der Ausprägung Gesamtüberleben (OS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) der Patienten, Verträglichkeit und/oder Operationalisierungen von Morbidität von Ipilimumab untersuchen.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Studientypen (E4)
Randomisierte klinische Studien</td><td>Studientypen (E4)
Keine Einschränkung</td></tr>
<tr><td>Vergleichstherapie (E5)
• Dacarbazin mit einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m^2 Körperoberfläche als i.v. Injektion über fünf Tage alle drei Wochen gemäß Fachinformation.
Alternativ ist eine Intervention mit Dacarbazin mit 800 bis 1.200mg/m^2 als i.v. Infusion am ersten Tag und danach einmal alle drei bis vier Wochen möglich.
• Vemurafenib mit einer Dosierung von 960 mg (vier Tabletten à 240 mg) 2 x tgl. bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität gemäß Fachinformation.</td><td>Vergleichstherapie (E5)
Keine Einschränkung</td><td>Vergleichstherapie (E5)
Keine Einschränkung</td></tr>
<tr><td colspan="3">Studiendauer (E6)
Keine Einschränkung</td></tr>
</table>

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

Der Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber DTIC wird aus einem Vergleich der zusammengeführten patientenindividuellen Daten zu Ipilimumab (3 mg/kg, Induktionsregime, Monotherapie) gegen patientenindividuelle Daten einer Studie zu DTIC abgeleitet. Bei dem Vergleich mit einer historischen Kontrolle muss davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulationen nicht in allen demographischen Variablen und Baseline Charakteristika übereinstimmen. Um eine mögliche Verzerrung durch Unterschiede in solchen sogenannten Störfaktoren zu verringern, wird die Populationen der Ipilimumab Studien und die Population der DTIC-Studie mittels Propensity Scores gematcht und so angeglichen.

Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt über drei Schritte:

1. Metaanalystische Zusammenführung der vorhandenen Evidenz von Ipilimumab
2. Identifikation der historischen Kontrolle DTIC
3. Vergleich unter Verwendung der Propensity Score Analyse

Untersuchte Endpunkte sind die Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie die Bewertung eines größeren oder geringeren Schadens anhand der Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) sowie UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (UEA). Zusätzlich werden deskriptiv die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sowie ausgewählten therapieassoziierten UE (TAUE) auf Basis der Einzelstudien dargestellt. Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde nur für eine kleine Patientenzahl der Patienten im Ipilimumab-Arm die HRQoL untersucht. Diese Ergebnisse werden beschreibend dargestellt.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib wird ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis der Methode nach Bucher durchgeführt, da direkte Vergleichsstudien nicht verfügbar sind. Untersuchte Endpunkte sind die Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie die Bewertung eines größeren oder geringeren Schadens für die binären Endpunkte UE, SUE und UEA inkl. Time-to-Event-Analysen. Eine Differenzierung nach BRAF-Status für den H2hH ist nicht möglich; auf Basis bestehender Daten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab und DTIC unabhängig vom Mutationsstatus sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Herleitung eines Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber DTIC erfüllt die bewertete H2hH vom Evidenzgrad III, die adäquate Qualität hinsichtlich der internen und externen Validität, klinischer Relevanz, statistischer Signifikanz, Datenqualität und interner Konsistenz, die das IQWiG fordert, um einen Hinweis in der Nutzenbewertung ableiten zu können.

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) bestätigen für die Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, dass Ipilimumab eine Chance auf Langzeitüberleben ermöglicht, unabhängig von einer Vorbehandlung.

Im hinzukommenden Anwendungsgebiet zeigt die H2hH die bislang nicht erreichte „dramatische“ Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der erheblichen Verlängerung des medianen Überlebens gegenüber DTIC (HR von 0,48 (95°% KI: 0,37; 0,64)) wie vormals gegenüber BSC (HR von 0,66 (95 % KI: 0,51; 0,87)). Dies spiegelt auch die nahezu Verdopplung des 1- und 2-Jahresüberlebens gegenüber DTIC bzw. BSC in den Einzelstudien wider. Eine Analyse zum Langzeitüberleben nach Behandlung mit Ipilimumab 3 mg unterstreicht die im H2hH gefundenen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und deutet auf einen substantiellen Anteil Patienten mit Langzeitüberleben hin.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität können Ergebnisse aufgrund der kleinen Patientenzahlen ausschließlich deskriptiv gemäß der im statistischen Analyseplan geplanten Auswertungen dargestellt werden. Insgesamt liegen die berichteten Änderungen von Baseline zu Woche 12 für Ipilimumab und DTIC in einem ähnlichen Rahmen. Die verfügbaren Daten des EORTC QLQ-C30 erlauben nicht, von einem patientenrelevanten Unterschied in der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter einer Therapie mit Ipilimumab bzw. DTIC auszugehen.

Die Ergebnisse auf Basis des H2hH zum patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen keine signifikanten Unterschiede in den UE, SUE und UEA zwischen Ipilimumab und DTIC; weder im relativen Risiko (RR) für die Inzidenzraten mit einem RR von 1,06 (95% KI : 0,67-1,9) für die UE, einem RR von 0,94 (95% KI : 0,44-1,78) für die SUE und einem RR von 0,86 (95% KI: 0,20-2,41) für die UEA noch im Hazard Ratio (HR) für die Zeit bis zum ersten Ereignis mit einem HR von 1,00 (95% KI: 0,65 - 1,54) für die UE, einem HR von 0,95 (95% KI: 0,48 - 1,90) für die SUE und einem HR von 0,90 (95% KI: 0,27 – 2,98) für die UEA. Vergleicht man deskriptiv die Ergebnisse sämtlicher randomisierten Phase II und III Studien im Anwendungsgebiet (MDX010-020 für vorbehandelten und PhII/III für therapienaive Patienten) bestätigt sich dieses Bild. Zur klinischen Einordnung sind die substanzspezifischen Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen; auch hier ist die Anzahl der als therapieassoziiert eingestuften UE (TAUE) von Ipilimumab 3 mg gegenüber DTIC vergleichbar. In der deskriptiven Gegenüberstellung der Einzelergebnisse treten, wie zu erwarten ist, bei mehr Patienten mit Ipilimumab irTAUE und irTASUE als im DTIC-Arm des H2hH auf. Ein Vergleich der organspezifischen unerwünschten Ereignisse unter DTIC steht noch aus. Zur Bewertung der Patientenrelevanz muss neben dem Auftreten von Nebenwirkungen auch deren Behandelbarkeit und Reversibilität bewertet werden. In seiner bestehenden Beschlussfassung zu Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten hat der G-BA der Behandelbarkeit der unter Ipilimumab auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere der immunvermittelten Nebenwirkungen, bereits Rechnung getragen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der möglichen ZVT Vemurafenib wurden auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs bewertet. Dieser Vergleich bezieht sich auf die Subgruppe der erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Die bewertete Studie BRIM3 vom Evidenzgrad Ib und dem H2hH vom Evidenzgrad III erfüllen die adäquate Qualität hinsichtlich der internen und externen Validität, klinischer Relevanz, statistischer Signifikanz, Datenqualität und interner Konsistenz, die das IQWiG fordert, um im indirekten Vergleich einen Anhaltspunkt in der Nutzenbewertung ableiten zu können.

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Mortalität (Gesamtüberleben) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ipilimumab und Vemurafenib zum Schnittpunkt ohne Zensierung der Cross-over Patienten in der BRIM3 Studie (HR von 1,30 (95% KI:0,84 - 2,01). Sensitivitätsanalysen bezüglich der unterschiedlichen Zeitschnitte und Berücksichtigung der Crossover Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (HR zwischen 0,72 und 1,09). Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für die UE, SUE und UEA zwischen Ipilimumab und Vemurafenib mit einem RR von 0,98 (95% KI: 0,62 - 1,56) für die UE, einem RR von 0,46 (95% KI: 0,20 - 1,04) für die SUE und einem RR von 0,65 (95% KI: 0,13 - 3,26) für die UEA.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-2 fasst die Schlussfolgerung zum patientenrelevanten Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber DTIC (und perspektiv Vemurafenib) zusammen.

Tabelle 4-2: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

ZVT	Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
DTIC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen[1]Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	Hinweis eines erheblichen Zusatznutzens
perspektivisch Vermurafenib[2]	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen[1] Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben[1]	kein Zusatznutzen

1: definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV

2: Da aufgrund neuer Nachweise des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist und vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib, wird für die BRAF-V600-Mutation-positive Population eine alternative ZVT ergänzend dargestellt.

Für die Herleitung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegen die DTIC auf Basis der H2hH sind die Voraussetzungen erfüllt, Hinweise für einen Zusatznutzen abzuleiten. Bristol-Myers Squibb (B-MS) hält dies für zulässig, da die gezeigte Verdoppelung der Lebensraten einen „dramatischen Effekt" darstellt. Ipilimumab bietet im hinzukommenden Anwendungsgebiet - insbesondere für die BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben. Zum „dramatischen Effekt" wird im IQWiG Methodenpapier 4.0 Folgendes erklärt: "*Bei Erkrankungen, die ohne Intervention nach kurzer Zeit sicher zum Tod führen, können beispielsweise mehrere konsistente Fallbeobachtungen darüber, dass eine bestimmte Intervention diesen zwangsläufigen Verlauf verhindert, hinreichende Ergebnissicherheit liefern*". Diese Definition trifft im vorliegenden Fall zu.

Der erhebliche Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber DTIC beruht auf der „dramatischen" Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich in der Verlängerung des medianen Überlebens gegenüber DTIC (HR 0,48; 95% KI: 0,37; 0,64) wie vormals gegenüber BSC (HR von 0,66 (95 % KI: 0,51; 0,87) zeigt und in der annährenden Verdopplung des 1- und 2-Jahresüberlebens widerspiegelt. Im hinzukommenden Anwendungsgebiet bestätigt sich also der therapeutische Zusatznutzen für die Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom, unabhängig von einer Vortherapie.

Berichtete Daten zur Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit belegen keinen geringeren oder größeren Schaden von Ipilimumab gegenüber DTIC. Zur Bewertung der Patientenrelevanz muss neben dem Auftreten von Nebenwirkungen auch deren Behandelbarkeit und Reversibilität bewertet werden. In seiner bestehenden Beschlussfassung zu Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten hat der G-BA der Behandelbarkeit der unter Ipilimumab auftretenden Nebenwirkungen bereits Rechnung getragen.

Der indirekte Vergleich fand keinen Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren oder größeren Schaden von Ipilimumab gegenüber der möglichen ZVT Vemurafenib hinsichtlich der untersuchten Endpunkte Mortalität und Verträglichkeit. Gemäß der Leitlinien sollen Therapieentscheidungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nicht auf Basis des Mutationsstatus, sondern in Abhängigkeit von Tumorlast und Progression getroffen werden. Welche Therapieoption für einen Patienten zu welchem Zeitpunkt also die geeignete ist, um in einem eventuell auch sequentiellen Therapiealgorithmus die beste Chance auf ein Langzeitüberleben zu geben, kann daher nur patientenindividuell entschieden werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab (YERVOY®) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität, krankheitsbedingt Morbidität und Verträglichkeit im Vergleich zu DTIC und perspektivisch ggf. zu Vemurafenib in Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben, zu bewerten?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens für Ipilimumab

Die CHMP hat die bestehende Evidenz von Ipilimumab im hinzukommenden Indikationsgebiet berücksichtigt und die Zulassung auf Basis der vorgelegten Nicht-RCT (wie bei hinreichender Begründung abweichender Prüfdesigns durch die Richtlinie 2001/83/EC eingeräumt, (1) erteilt.

Ziel der im folgendem beschriebenen Informationsbeschaffung war es, die best-verfügbare Evidenz zum Zusatznutzen von Ipilimumab im relevanten Anwendungsgebiet zu identifizieren. Hierzu wurde ein hierarchisches Vorgehen in drei Schritten gewählt:

4. Zusatznutzennachweis durch einen direkten Vergleich auf Basis von randomisierten kontrollierte Studien von Ipilimumab mit der vom G-BA benannten ZVT (Head-to-Head Studien, H2H)

5. Zusatznutzennachweis durch einen indirekten Vergleich von Ipilimumab mit der vom G-BA benannten ZVT auf Basis von RCTs

6. Zusatznutzennachweis von Ipilimumab mit der vom G-BA benannten ZVT auf Basis von vergleichenden und nicht-vergleichenden Studien.

Die Einschlusskriterien für Studien zu Ipilimumab die in den Schritten 1 bis 3 der Informationsbeschaffung relevant waren werden in Tabelle 4-3 aufgeführt. Eine Begründung für die Definition eines jeden Endpunkt folgt Tabelle 4-3. Die Vorgehensweise zur Identifikation von Studien für die vom G-BA benannte ZVT DTIC sowie für die möglicherweise während des Bewertungsverfahrens gültig werdende zweite ZVT Vemurafenib wird im Anschluss beschrieben.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Ipilimumab entsprechend des hierarchischen Vorgehens der Informationsbeschaffung in drei Schritten

1. H2H Studien (RCT)	**2. Indirekter Vergleich (RCT)**	**3. vergleichende/nicht vergleichende, nicht randomisierte Studien**
Patientenpopulation (E1) Die Studienpopulation umfasst therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	**Patientenpopulation (E1)** Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	**Patientenpopulation (E1)** Die Studienpopulation umfasst therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen
Intervention (E2) Die Intervention ist Ipilimumab (Monotherapie) in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg im Induktionsregime für max. vier Infusionen.	**Intervention (E2)** Ipilimumab in jedweder Dosierung	**Intervention (E2)** Die Intervention ist Ipilimumab (Monotherapie) in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg im Induktionsregime für max. vier Infusionen.

<table>
<tr><th>1. H2H Studien (RCT)</th><th>2. Indirekter Vergleich (RCT)</th><th>3. vergleichende/nicht vergleichende, nicht randomisierte Studien</th></tr>
<tr><td colspan="3">Endpunkte (E3)
Als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens werden Endpunkte herangezogen, die in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss im 2. Kapitel §§°11, 13 und im 4. Kapitel §§°6, 7, 24 mit Morbidität, Mortalität, Verträglichkeit und Lebensqualität definiert sind.
• Berücksichtigt werden daher Studien, die die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität in der Ausprägung Gesamtüberleben (OS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) der Patienten, Verträglichkeit und/oder Operationalisierungen von Morbidität von Ipilimumab untersuchen.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Studientypen (E4)
Randomisierte klinische Studien</td><td>Studientypen (E4)
Keine Einschränkung</td></tr>
<tr><td>Vergleichstherapie (E5)
• Dacarbazin in einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m^2 Körperoberfläche als i.v. Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen gemäß Fachinformation (2).
Alternativ ist eine Intervention mit Dacarbazin mit 800 bis 1.200 mg/m^2 als i.v. Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3 bis 4 Wochen möglich (3).
• Vemurafenib mit einer Dosierung von 960mg (4 Tabletten à 240mg) 2 x tgl. bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht-akzeptabler Toxizitäten gemäß Fachinformation (4).</td><td>Vergleichstherapie (E5)
Keine Einschränkung</td><td>Vergleichstherapie (E5)
Keine Einschränkung</td></tr>
<tr><td colspan="3">Studiendauer (E6)
Keine Einschränkung</td></tr>
</table>

Begründung: Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.1 dargestellt, bezieht sich das vorliegende Dossier auf die vom G-BA bestimmte ZVT DTIC und stellt ergänzend - um die möglicher Weise während des Bewertungsverlaufes gültig werdende ZVT bereits abzudecken - für die BRAF-V600-Mutation positive Patientenpopulation einen Vergleich gegenüber Vemurafenib dar.

Patientenpopulation (E1):

- Schritt 1: Die Patientenpopulation entspricht der mit der Indikationserweiterung neu hinzukommenden Gruppe der therapienaiven Patienten
- Schritt 2: Um mögliche Verfahren indirekter Vergleiche nicht einzugrenzen, wurde hinsichtlich der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet keine Beschränkung hinsichtlich einer Vortherapie vorgenommen.
- Schritt 3: Die Patientenpopulation entspricht der mit der Indikationserweiterung neu hinzukommenden Gruppe der therapienaiven Patienten
- Unter „fortgeschrittenen“ Melanomen werden, wie im Modul 3.2.1 hergeleitet, Patienten mit Melanomen verstanden, die in den Stadien III und IV zu Therapiebeginn nicht R0 resezierbar sind. Das neue Anwendungsgebiet ist Teil dieser Gesamtpopulation.
- Unter „therapienaiv“ werden hier Patienten verstanden, die im fortgeschrittenen Stadium noch keine systemische anti-neoplastische Therapie – gemäß der im Modul 3.2.1 hergeleiteten Definition, also noch keine Vortherapie im engeren Sinne (i.e.S.) – erhalten haben.

Intervention (E2)

- 1. Schritt: Entsprechend der Zulassung wird die Intervention mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg im Induktionsregime (für max. vier Infusionen) für einen möglichen direkten Vergleich mit der vom G-BA benannten ZVT festgelegt.
- 2. Schritt: Um mögliche Verfahren indirekter Vergleiche nicht einzugrenzen, wurde bei der Intervention keine Beschränkung hinsichtlich Dosierung oder Dosisschema bzw. möglicher medikamentöser Kombinationsregime vorgenommen.
- 3. Schritt: Entsprechend der Zulassung wird die Intervention mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg im Induktionsregime (für max. vier Infusionen) für den Einschluss weiterer Evidenz festgelegt.

Endpunkte (E3)

Als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens werden Endpunkte herangezogen, die in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss im 2. Kapitel §§°11, 13 und im 4. Kapitel §§°6, 7, 24 mit Morbidität, Mortalität und Lebensqualität definiert sind.

Studientypen (E4)

- 1. Schritt: Für einen möglichen direkten Vergleich stellen RCT den Studientyp des erforderlichen höchsten Evidenzgrades dar.
- 2. Schritt: Für einen möglichen indirekten Vergleich stellen RCT den Studientyp erforderlichen höchsten Evidenzgrades dar.

- 3. Schritt: Um weitere verfügbare Evidenz einschließen zu können, wurde im 3. Schritt der Informationsbeschaffung auf eine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps verzichtet.

Vergleichstherapie (E5)

- 1. Schritt: Für den ersten Schritt der Informationsbeschaffung wurde die vom G-BA benannte ZVT (DTIC) berücksichtigt. Die angegebene Intervention entspricht der jeweils in der Fachinformation angegebenen und damit zugelassenen Dosierung. Die Alternativdosierung für Dacarbazin entspricht den Empfehlungen der S3°Leitlinie. Zudem ist eine Dosierung von 1000°mg°/°m^2 ein regelhaft in klinischen Studien angewendetes Dosierschema. Weiterhin wird für die BRAF-V600-Mutation positive Patientenpopulation Vemurafenib berücksichtigt um die möglicherweise während des Bewertungsverfahrens gültig werdende ZVT abzudecken.
- 2. Schritt: In der Informationsbeschaffung sollten Studien mit allen möglichen Brückenkomparatoren für einen indirekten Vergleich identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie vorgenommen.
- 3. Schritt: Um weitere verfügbare Evidenz einschließen zu können wurde im 3. Schritt der Informationsbeschaffung auf eine Einschränkung der Vergleichstherapie verzichtet. Zur Identifikation von nicht-vergleichenden Studien ist eine Definition einer Vergleichstherapie nicht angezeigt.

Studiendauer (E6)

Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht als notwendig eingeschätzt.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Dacarbazin bzw. Vemurafenib

Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.1 dargestellt bezieht sich das vorliegende Dossier auf die vom G-BA bestimmte ZVT Dacarbazin und stellt ergänzend - um die möglicher Weise während des Bewertungsverlaufes gültig werdende ZVT bereits abzudecken - für die BRAF-V600-Mutation positive Patientenpopulation einen Vergleich gegenüber Vemurafenib dar.

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien zu Dacarbazin bzw. Vemurafenib einschließlich Begründung

Einschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation (E1) Die Studienpopulation umfasst therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen	Die Patientenpopulation entspricht der laut Zulassung definierten Zielpopulation von Ipilimumab.

Einschlusskriterien	Begründung
Intervention (E2) • Dacarbazin mit einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m^2 Körperoberfläche als i.v. Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen. Alternativ ist entsprechend der S3-Leitlinie eine Intervention mit Dacarbazin mit 800 bis 1.200 mg/m^2 als i.v. Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3 bis 4 Wochen möglich (3). • Vemurafenib mit einer Dosierung von 960°mg (4°Tabletten à 240°mg) 2 x tgl. bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht-akzeptabler Toxizitäten	Die angegebene Intervention entspricht der jeweils in der Fachinformation angegebenen und damit zugelassenen Dosierung. Die Alternativdosierung für Dacarbazin entspricht den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Zudem ist eine Dosierung von 1000°mg°/°m^2 ein regelhaft in klinischen Studien angewendetes Dosierschema
Endpunkte (E3) Als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens werden Endpunkte herangezogen, die in der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im 2. Kapitel §§°11, 13 und im 4. Kapitel §§°6, 7, 24 mit Morbidität, Mortalität, Verträglichkeit und Lebensqualität definiert sind. • Berücksichtigt werden daher Studien, die die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität in der Ausprägung Gesamtüberleben (OS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) der Patienten, Verträglichkeit und/oder Operationalisierungen von Morbidität von Ipilimumab untersuchen.	Die patientenrelevanten Endpunkte wurden als Endpunkte in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss im 2. Kapitel §§°11, 13 und im 4. Kapitel §§°6, 7, 24 definiert.
Studientypen (E4) Randomisierte klinische Studien	Für einen möglichen indirekten Vergleich/Netzwerkanalyse stellen RCTs den Studientyp höchsten Evidenzgrades dar.
Vergleichstherapie (E5) Keine Einschränkung	In der Informationsbeschaffung sollten Studien mit allen möglichen Brückenkomparatoren für einen indirekten Vergleich identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie vorgenommen.
Studiendauer (E6) Keine Einschränkung	Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht als notwendig eingeschätzt.

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 0 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 0 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

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

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

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

Ziel der im folgendem beschriebenen bibliographischen Literaturrecherchen ist es, die bestverfügbare Evidenz zum Zusatznutzen von Ipilimumab im hier relevanten Anwendungsgebiet zu identifizieren. Hierzu wird ein hierarchisches Vorgehen in drei Schritten gewählt.

1. Zusatznutzennachweis durch einen direkten Vergleich auf Basis von randomisierten kontrollierte Studien von Ipilimumab mit der vom G-BA benannten ZVT

2. Zusatznutzennachweis durch einen indirekten Vergleich von Ipilimumab mit der vom G-BA benannten ZVT auf Basis von RCTs

3. Zusatznutzennachweis auf Basis von vergleichenden und nicht-vergleichenden sowie nicht-randomisierten Studien zu Ipilimumab

Dabei werden zwei bibliographische Literaturrecherchen durchgeführt:

1. Bibliographische Literaturrecherche zu Ipilimumab. Dieser bibliographischen Literaturrecherche wird ein zweistufiges Selektionsverfahren angeschlossen wie in Abschnitt 4.2.3.2 ausführlich beschrieben. Ziel des Selektionsverfahrens ist es, Studien zu Ipilimumab entsprechend einer der oben benannten drei Schritte der Informationsbeschaffung für den Nachweis des Zusatznutzens zuzuordnen. In der Recherche werden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

2. Bibliographische Literaturrecherche zu Dacarbazin und Vemurafenib zur Identifikation von RCT die für mögliche Verfahren indirekter Vergleiche geeignet sind. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.1 dargestellt bezieht sich das vorliegende Dossier auf die vom G-BA bestimmte ZVT Dacarbazin und stellt ergänzend - um die möglicher Weise während des Bewertungsverlaufes gültig werdende ZVT bereits abzudecken - für die BRAF-V600-Mutation positive Patientenpopulation einen Vergleich gegenüber Vemurafenib dar. In der Recherche werden keine Spracheinschränkung und Einschränkung des Publikationsjahres vorgenommen. In der Recherche selbst wurde keine Spracheinschränkung und Einschränkung des Publikationsjahres vorgenommen. Vor Selektion der Studien wurde hinsichtlich des Publikationsjahres eine Einschränkung auf die Jahre 2002 bis 2013 vorgenommen.

Die bibliographischen Literaturrecherchen zur Beantwortung der im hier vorliegenden Dossier formulierten Fragestellung erfolgte am 06.11.2013 systematisch in den Datenbanken Medline, Embase über die Suchoberfläche Embase. Die Recherche in der Cochrane Library erfolgt auf der Internetpräsenz der Cochrane Collaboration.

Eine Darstellung der verwendeten Suchbegriffe und Suchsyntax für beide Recherchen werden in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Recherchen erfolgten am 13.11.2013 in den Studienregistern

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register
- PharmNet.Bund und der
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

Analog zu den bibliografischen Recherchen werden zwei Studienregisterrecherchen durchgeführt. Für die erste Recherche werden die Suchsynthax *melanoma AND (ipilimumab OR yervoy OR MDX-CTLA-4 OR MDXCTLA4 OR MDX-010 OR MDX010 OR MDX-101 OR MDX101 OR BMS-734016 OR BMS734016 OR MOAB CTLA-4 OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody)* angewandt.

Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.1 dargestellt bezieht sich das vorliegende Dossier auf die vom G-BA bestimmte ZVT Dacarbazin und stellt ergänzend - um die möglicherweise während des Bewertungsverlaufes gültig werdende ZVT bereits abzudecken - für die BRAF-V600-Mutation-positive Patientenpopulation einen Vergleich gegenüber Vemurafenib dar.

Aus diesem Grund wird in der zweiten Registerrecherche anhand der Suchsyntax melanoma AND (vemurafenib OR zelboraf OR PLX4032 OR PLX 4032 OR RG7204 OR R05185426 OR dacarbazine OR DTIC OR detimedac OR DTIC-Dome) recherchiert.

Die Suche wird in jedem Studienregister einzeln durchgeführt. Die Suchsyntax wird an die individuelle Suchoberfläche jedes Studienregisters angepasst, die Ergebnisse exportiert, eine Liste der Gesamtergebnisse erstellt und um Duplikate bereinigt.

Die Suchstrategie und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B ersichtlich.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherchen zu Ipilimumab und der vom G-BA benannten ZVT DTIC/Vemurafenib werden in je eine Endnote Datei (Endnote X5) importiert. Doppelte Publikationen werden gelöscht. Die verbliebenen Literaturstellen werden anhand ihrer Titel und Zusammenfassungen (Abstract) von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Bei einer abweichenden Einschätzung der Reviewer wirdin einer abschließenden Diskussion ein Konsens herbeigeführt. Bei einem Hinweis auf Übereinstimmung wird die Studie im Volltext bewertet. Die Ausschlussgründe werden für jede Studie dokumentiert.

Den Ergebnissen der Recherche in den Studienregistern werden eindeutige Identifier (NCT-Nummer, EUCTR-Nummer) zugewiesen. Doppelt gelistete Studien werden gelöscht. Die Studien werden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Bei einer abweichenden Einschätzung der Reviewer wird in einer abschließenden Diskussion ein Konsens herbeigeführt. Die Ausschlussgründe werden pro Studie in einer Tabelle geführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden studienbezogen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G gemäß oben stehende Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion werden die jeweiligen klinischen Studienberichte (CSR) der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Bzgl. der Verzerrungsaspekte auf Studienebene sei betont, dass – unabhängig von der studienbezogenen Bewertung – die vorliegende Zusatznutzenbewertung des Vergleichs einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle (H2hH) natürlich trotz des Matches unter Verwendung der Propensity Scores eingeschränkte Ergebnissicherheit aufweist, da einzelne Studienarme aus unterschiedlichen Studien als H2hH zusammengeführt wurden (zu Methodendiskussion, s. Modul 4.2.5.3).

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 0 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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 selektierten Studien werden gemäß des CONSORT Statements beurteilt Dabei werden sowohl die Checkliste (5) als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen Items (6) zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Das Ziel der Studie, das Studiendesign, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation sollen mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein (Items 2-6). Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung sowie die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (Items 7, 8 -12).

Die Darstellung der Ergebnisse wird zunächst beurteilt nach den Angaben zur Zahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen untersuchten Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika und der grafischen Darstellung des Patientenflusses; Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel müssen klar und transparent beschrieben sein (Items 13 -16).

Die Ergebnisse werden anschaulich dargestellt und beschrieben. Zur Beurteilung der Wirksamkeit werden neben den statistischen Angaben des p-Wertes auch Angaben zu z.B. Konfidenzintervallen der Effektschätzer gemacht. Weiterhin wird die Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen überprüft. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, wird dargestellt, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert wurden. Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind vorsichtig zu interpretieren, da sie meist nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt sind (Items 17 – 18). Als weiteres wichtiges Ergebnis werden alle relevanten unerwünschten Ereignisse (UE) dargestellt (Item 18).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 0 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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die für den historischen Vergleich eingeschlossene Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die zuvor noch keine (Chemo-) Therapie erhalten haben.

Für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – unabhängig von Vorliegen und Art einer möglichen Vorbehandlungen – sind eine Reihe prognostischer Faktoren bekannt, die die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflussen können (s. auch Modul 3.2.1). In Subgruppenanalysen kann der mögliche Einfluss von Patientencharakteristika genauer untersucht werden.

Diskutierte prognostische Faktoren im Anwendungsgebiet, die in der Ergebnisanalyse des Abschnittes 4.3.1 als Charakteristika beschrieben werden, sind neben Alter, Geschlecht, Ethnie und Gesundheitszustand (ECOG-Performance Status, das Tumorstadium, der M-Status der Metastasierung, das Vorliegen von Hirnmetastasen sowie die Höhe der Konzentration der Serum-Lactatdehydrogenase (LDH) und molekularer Mutationsstatus.

Alter, Geschlecht und Ethnie: Das Auftreten eines Melanoms betrifft hauptsächlich Patienten im mittleren Alter, d. h. 60 % der Patienten sind jünger als 65 Jahre (7). Das Alter spielt in früheren Stadien der Erkrankung eine prognostische Rolle (8). Für das Stadium IV lässt sich das Alter allerdings nicht mehr als prognostischer Faktor nachweisen (9). Für den Faktor Geschlecht gilt, dass er ebenfalls als prognostischer Faktor im Stadium III gilt, allerdings zu einem geringeren Grad als das Alter. Für das Stadium IV ist das Geschlecht als prognostischer Faktor umstritten (9). Für den Faktor Ethnie gibt es Hinweise, dass bei der nicht-weißen Bevölkerung das maligne Melanom mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (10).

M-Stadium der Metastasierung: Das Vorhandensein und die Lokalisiation einer Metastasierung ist durch die M-Stadien klassifizierbar und prognostisch relevant. M bezeichnet dabei das Vorhandensein bzw. M0 das Fehlen von Fernmetastasen. Liegen Fernmetastasen vor, so werden sie nach ihrer Lokalisation mit M1a für Haut, subkutan oder Lymphknoten, M1b für Lunge und M1c für alle anderen Organmetastasen klassifiziert. Hinsichtlich der 1-Jahresüberlebensrate haben Patienten mit einer metastasierten Erkrankung im Stadium M1a die beste Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen (11). Zudem berücksichtigt die AJCC-Klassifikation den prognostischen Wert der LDH im fernmetastasierten Stadium. Demnach sind sämtliche Patienten mit Fernmetastasen unabhängig der Lokalisation bei erhöhter LDH als M1c zu klassifizieren und gehören somit zur der prognostisch ungünstigsten Patientenpopulation.

Klinischer Patientenstatus (ECOG-Status): Der Performance Status nach ECOG (WHO- oder Zubrod-Index) beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Aus einer gepoolten Analyse der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) geht hervor, dass ein ECOG-Status von°≥°1 bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ein relatives Risiko (RR) an der Erkrankung zu versterben von 1,49 tragen. Damit repräsentiert der ECOG-Status in dieser Patientenpopulation einen der stärksten prognostischen Faktoren (12).

Tumorstadium III/IV: Die AJCC-Klassifikation unterteilt die Patienten mit Melanom in vier verschiedene Tumorstadien. Prognostisch spielen diese Tumorstadien einer entscheidende Rolle (11). Im Stadium III verschlechtert sich die Prognose mit dem Vorhandensein von Mak-

ro- anstatt Mikrometastasen sowie mit einer Nicht-Resezierbarkeit. Diese Population der Patienten mit nicht-resezierbarem Melanom Stadium III sind prognostisch den Patienten im fernmetastasierten Stadium sehr ähnlich. Im diesem fernmetastasierten Stadium verschlechtert sich die Prognose weiter mit der Lokalisation von Fernmetastasen sowie laborchemischem Nachweis einer Erhöhung der Lactatdehydrogenase.

Hirnmetastasen: Hirnmetastasen sind gemäß AJCC-Klassifikation in der Gruppe M1c abgebildet (11). Der Nachweis von Hirnmetastasen ist ein stark ungünstiger prognostischer Faktor (13). Allein das Vorhandensein zerebraler Metastasen, darüber hinaus aber auch noch die Anzahl der Hirnmetastasen sowie der Nachweis einer erhöhten LDH im Serum, verschlechtern die Prognose weiter (13).

Lactatdehydrogenase : Im fortgeschrittenen Stadium hat sich die laborchemische Bestimmung der LDH als prognostischer Faktor erwiesen. Dabei ist die Prognose bei erhöhter LDH ungünstiger (11). Zudem berücksichtigt die AJCC-Klassifikation den prognostischen Wert der LDH im fernmetastasierten Stadium. Demnach sind sämtliche Patienten mit Fernmetastasen unabhängig der Lokalisation bei erhöhter LDH als M1c zu klassifizieren und gehören somit zur der prognostisch ungünstigsten Patientenpopulation.

Mutationsstatus: Verschiedene Untersuchungen haben den möglicherweise prognostisch relevanten Einfluss des Mutationsstatus fortgeschrittener Melanome untersucht. Dabei konnte für das Vorhandensein einer BRAF-V600-Mutation keine prognostische Relevanz eruiert werden. Demgegenüber zeigte sich eine NRAS°Q61°Mutation als prognostisch ungünstig (14).

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität: Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, die unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel (15), (16).

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt über Überlebenszeitanalysen; es werden auch Überlebensraten für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (bspw. °1-Jahresüberlebensrate). Überlebensraten beschreiben hier – neben dem Hazard Ratio – sehr anschaulich das Ausmaß des patientenrelevanten Effekts einer antineoplastischen Therapie, nämlich wie viele Patienten die Chance haben, unterschiedlich lange zu profitieren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Es werden, sofern vorhanden, Ergebnisse des validierte Erhebungsinstrumente EORTC°QLQ-C30°dargestellt.

Tumorbedingte Morbidität: Die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome während°/°durch eine Arzneimitteltherapie ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt. Im Anwendungsgebiet ist jedoch die Operationalisierung für die Erhebung in klinischen Studien nicht etabliert; auch da es grundsätzlich schwer zuzuordnen ist, welche Veränderungen der Intervention und welche dem Voranschreiten des Melanoms zuzuschreiben sind. Systematisch untersucht und diskutiert hat B-MS diese Problematik im Rahmen des Antrags auf Beratung zur Präzisierung der Anforderungen an die Befristung des G-BA Beschlusses zu Ipilimumab vom 02.08.2012 (17), (18). In den Studien mit Ipilimumab konnten daher bislang keine melanomspezifischen Morbiditätsendpunkte untersucht werden und liegen diesem Dossier folglich nicht vor.

Verträglichkeit: Der Endpunkt Verträglichkeit wird im vorliegenden Dossier anhand von allen unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), UE, die zum Therapieabbruch des Patienten geführt haben (UEA) sowie immunvermittelten (ir) UE und SUE operationalisiert. Das mögliche Auftreten von ir(S)UE wurde in den Studien mit Ipilimumab besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit irUE waren Bestandteil der Studienprotokolle.

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

Tabelle 4-5: Berücksichtigte Endpunkte Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität

Endpunkt	**Patientenrelevanz, Validität**
Mortalität (Medianes Gesamtüberleben)	Das mediane Gesamtüberleben ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt. Die Überlebenszeitanalyse wird über die Kaplan-Meier-Methode, eine validierte Methode, vorgenommen.
Mortalität (Überlebensraten)	Überlebensraten beschreiben das Gesamtüberleben anschaulich aus einer anderen Perspektive, nämlich wie viele Patienten die Chance haben, unterschiedlich lange zu profitieren. Die Überlebensraten sind aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet und beschreiben die Überlebenszeitkurve an Schwellenwerten. Sie sind von vergleichbarer Validität und Patientenrelevanz wie das mediane Gesamtüberleben.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Die Lebensqualität ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt; die eingesetzten Fragebögen werden hinsichtlich ihrer Validität beurteilt. Nur validierte Fragebögen werden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.
Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität). Die Schwere und Häufigkeit sind, ebenso wie deren Behandelbarkeit und Reversibilität, patientenrelevant. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der vorliegenden Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert.

Weitere Wirksamkeitsendpunkte

Weitere Endpunkte zur Wirksamkeit i.S. des Tumoransprechens, die in Studien im Anwendungsgebiet berichtet werden, sind beispielsweise Progressionsfreies Überleben (PFS), Rate des besten Gesamtansprechens (BORR), Krankheitskontrollrate (DCR). Auf die Darstellung von Ergebnissen zu diesen Endpunkten wird im vorliegenden Dossier verzichtet, da alle eingeschlossenen Studien den Endpunkt Gesamtüberleben untersuchen und auch, da die Beurteilung von Ansprechraten für die Bewertung einer immunonkologischen Substanz ungeeignet ist (s. oben und auch Darstellung des Wirkmechanismus in Modul 2.1.2).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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).

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Direkt vergleichende Studien von Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet gegenüber DTIC liegen nicht vor und ein indirekter Vergleich ist nicht möglich (s. Modul 4.2.5.6), sodass der Zusatznutzen aus einem Vergleich der zusammengeführten patientenindividuellen Daten zu Ipilimumab (3 mg / kg, Induktionsregime, Monotherapie) gegen patientenindividuelle Daten einer Studie zu DTIC abgeleitet wird, im Folgenden bezeichnet als „Direkter Vergleich einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle“ und abgekürzt als H2hH (*Head to historical Head*). Bei dem Vergleich mit einer historischen Kontrolle muss davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulationen nicht in allen demographischen Variablen und Baseline Charakteristika übereinstimmen. Um eine mögliche Verzerrung durch Unterschiede in solchen sogenannten Störfaktoren zu verringern, wurden die Populationen der Ipilimumab Studien und die Population der DTIC-Studie unter Verwendung der Propensity Scores gematcht und so angeglichen.

Das dreischrittige Vorgehen

4. Metaanalystische Zusammenführung der vorhandenen Evidenz von Ipilimumab
5. Identifikation der historischen Kontrolle DTIC
6. Vergleich unter Verwendung der Propensity Score Analyse

wird im Folgenden beschrieben.

Untersuchte Endpunkte sind gemäß Modul 4.2.5.2 Gesamtüberleben und Verträglichkeit, da für diese Endpunkte die Daten zu Ipilimumab und der ZVT vorliegen. Für den Endpunkt HRQoL wurde nur für eine kleine Patientenzahl der Patienten im Ipilimumab-Arm die HRQoL untersucht. Auf eine Propensity Score Analyse wird daher verzichtet und die Ergebnisse nur beschreibend dargestellt.

1. Metaanalystische Zusammenführung der vorhandenen Evidenz von Ipilimumab

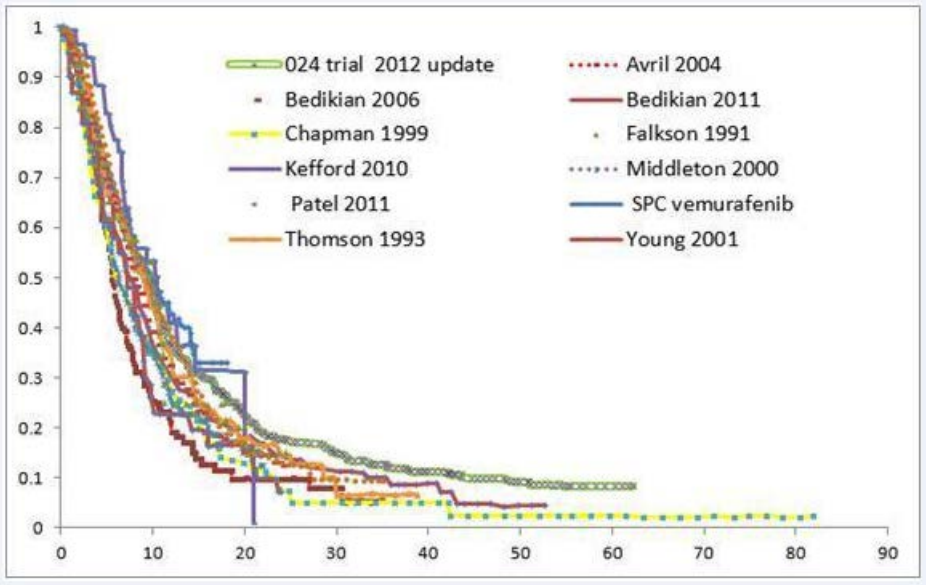
Mittels der systematischen bibliografischen Literaturrecherche, der Suche Studienregistern sowie der Information aus B-MS internen Datenbanken über Studien, an denen B-MS beteiligt war oder ist, sollen alle abgeschlossenen Studien identifiziert werden, in denen Patienten im hinzugekommenen Anwendungsgebiet mit der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg (Induktionsregime/ Monotherapie) untersucht wurden (zur Informationsbeschaffung s. Modul 4.2.3). Der resultierende Studienpool wird zusammengeführt und besteht aus sechs Studien, vier RCT der Phasen II und III (abgekürzt als „Phase II/III“), sowie zwei retrospektiven Beobachtungsstudien der Phase IV (abgekürzt als „332“ und „338“) entsprechend der B-MS internen Studienbezeichnung CA184-332 bzw. CA184-338 (s. Modul 4.3.1.1.4 für die Details).

2. Identifikation der historischen Kontrolle DTIC

Der DTIC-Arm der zulassungsrelevante Studie CA184-024, die Ipilimumab bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenen Melanom in der Dosierung 10°mg°/°kg in Kombination mit DTCI vs. DTIC alleine untersucht, dient als historische Kontrolle, da B-MS über patientenindividuelle Daten verfügt, die für einen Vergleich unter Verwendung der Propensity Score Analyse erforderlich sind (abgekürzt als „024“). Es wird von einer einarmigen metaanalytischen Zusammenführung mit anderen B-MS vorliegenden patientenindividuellen Daten verzichtet, da es sich um einen Studienarm einer RCT der Phase III (der einzigen RCT der Phase III, die B-MS im hinzukommenden Anwendungsgebiet durchgeführt hat) mit 252 Patienten handelt, also die bestmögliche Ergebnissicherheit hat.

Für den verwendeten DTIC Arm wurde die Vergleichbarkeit zu anderen Studien mit einem DTIC Arm untersucht. In Abbildung 1 sind die Kaplan-Meier Kurven Studien mit einem DTIC-Monotherapiearm dargestellt, die mittels einer bibliographischen Recherche identifiziert wurden, die in 2011 (Kalenderwoche 31) in den Datenbasen EMBASE (ab 1948), Medline (ab 1988), Cochrane sowie ausgewählten Kongressabstracts (ab 2010) RCT im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms mit einem DTIC Monotherapiearm gesucht hat (B-MS noch nicht-veröffentlichter Report). Nach visuellem Vergleich zeigen sich keine großen Unterschiede zwischen den DTIC Armen, wobei der DTIC Arm der Studie 024 tendenziell höhere Überlebensraten liefert, insbesondere im späteren Verlauf der Kurven, als die anderen DTIC Arme.

Abbildung 1: Gesamtüberleben der DTIC Arme verschiedener DTIC-Arme



Quelle: B-MS interne Analyse, noch nicht veröffentlichter Report

3. Vergleich unter Verwendung der Propensity Score Analyse (19)

Der Ansatz der Propensity Score Analyse stammt aus der Methodik zur Analyse von Beobachtungsstudien mit dem Ziel, den Behandlungseffekt bzw. den Effekt einer Exposition adäquat zu schätzen, in dem man Inbalancen in den Patientencharakteristika adjustiert (20), (21). Zur Schätzung eines adjustierten Behandlungseffekts wird die Propensity Score Analyse mit dem statistischen Modell zur Bestimmung des Behandlungseffekts kombiniert, z.B. mit dem Cox-Proportional Hazard Modell für Time-to-Event Analysen oder dem logistischen Modell zur Schätzung von Odds Ratios.

Die Vorteile der Prosensity Score Ansatzes sind die Einfachheit des Ansatzes, die gute Interpretierbarkeit der Ergebnisse und die Verringerung von Verzerrung bezüglich der beobachteten Co-Faktoren. Nachteil ist, das nur beobachtete Co-Faktoren berücksichtigt werden können, so dass durch nicht beobachtete Faktoren eingebrachte Verzerrung nicht reduziert werden kann. In Ermangelung einer Randomisierung, die auch für nicht-beobachtete und nicht-beobachtbare Faktoren balanziert, ist die Propensity Score Methode eine Möglichkeit, vorhandene Verzerrung zu reduzieren und so Aussagen zur Kausalität machen zu können, wenn auch mit eingeschränkter Ergebnissicherheit.

Die gesamte Analyse erfolgt in folgenden Schritten:

1. Selektion der Covariablen
2. Entwicklung des Propensity Modells
3. Analyse der Balance zwischen den Populationen
4. Analyse der Endpunkte
5. Untersuchung auf Heterogenität

Schritt 1 - Selektion der Covariablen: Die für die Propensity Score Analyse vorgesehenen Covariablen sollen in einem Zusammenhang mit der Behandlung oder dem Endpunkt stehen. In der vorliegenden Analyse wurde hierbei auf den Endpunkt Gesamtüberleben fokussiert, der das höchste Ziel der Behandlung von Patienten in dieser Indikation darstellt. Es wurden alle Covariablen auf Verfügbarkeit untersucht, die bekannte prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben sind, nämlich: die Faktoren viszerale Erkrankung, Geschlecht und Präsenz von Hirnmetastasen, die in der Analyse von Korn et al. (22) identifiziert wurden sowie die aus der Literatur bekannten Faktoren Alter, LDH-Status und Stadium der Erkrankung (11), s. auch Modul 3.2.1 und 4.2.5.2).

Schritt 2 - Entwicklung des Propensity Modells: Ziel des Propensity Score Modells ist die Herstellung einer Balance der Behandlungsgruppen bezüglich der bekannten Baseline-Charakteristika. Das Modell wurde durch Austesten des bestpassenden Modells auf Basis der verfügbaren Daten bestimmt. Das Modell basierte auf einer einfachen logistischen Regression, bei der die Zugehörigkeit zu einer Behandlungsgruppe auf Basis der eingeschlossenen Baseline-Charakteristika modelliert wurde (23). Dieses einfache Modell wurde ergänzt durch die Quadraterme der Baseline-Carakteristika und die Interaktionen zwischen den Charakteristika, um zu dem Modell mit der besten Anpassung zu gelangen. Als finales Propensity Score Modell wurde dasjenige ausgewählt, dass die beste Anpassung der Populationen erlaubte.

Schritt 3: Analyse der Balance zwischen den Populationen**:** Zur Bestimmung des bestpassenden Propensity Score Modells wurde der sogenannte Overlapping Coefficient (OVL, Übereinstimmungskoeffizient) verwendet (24). Der OVL quantifiziert die Übereinstimmung zwischen den Verteilungen der Baseline Charakteristika der Behandlungsgruppen. Der Wert des OVL zeigt den Anteil der Balance, die durch das Propensity Score Modell erreicht wird.

$$\widehat{OVL} = \int_{-\infty}^{\infty} \min\{\hat{f}(x|t=0), \hat{f}(x|t=1)\}dx$$

Quintile des Propensity Scores wurden verwendet zur Stratifizierung der Populationen in fünf Teilgruppen, in denen die stratifizierte Analyse der Endpunkte durchgeführt wurde (25). Der OVL wurde dann in jeder der fünf Klassen berechnet. Dann wurde der gewichtete Median aller OVL-Berechnungen nach Typ des Baseline Charakteristikums gewichtet, bestimmt und das Modell mit dem höchsten Median gewählt. Für jedes Baseline Charakteristikum wurde die Verteilung in den Behandlungsgruppen verglichen, erst im Gesamtmodell und dann in den fünf Klassen. Mittels Fisher's exaktem Test wurde auf Unterschiede zwischen den Behandlungen in der Gesamtpopulation und in den fünf Klassen getestet.

Schritt 4: Analyse der Endpunkte: Die stratifizierte Analyse für die Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse wurde mittels Logistischer Regression (UE) bzw. Cox Proportional Hazard (Cox PH) Regression (OS und UE) in den fünf Klassen des Propensity Scores durchgeführt. Zur Operationalisierung der Endpunkte, s. auch Modul 4.2.5.2.

Gesamtüberleben (OS): Für das OS wurden auf Basis der ITT Population aller eingeschlossenen Studien Kaplan-Meier Plots, Hazard Ratios mit°95%°KI und das mediane Überleben mit°95%°KI mittels Cox PH Modell mit Behandlung als unabhängigem Faktor und Stratifizierung nach Propensity Score Klasse durchgeführt.

Verträglichkeit: Die untersuchten Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE, die zum Therapieabbruch des Patienten geführt haben (UEA) sowie die immunvermittelten UE und SUE (irUE, irSUE).

Für jede Operationalisierung des Endpunkts UE wurde auf Basis der Sicherheitspopulation der RCTs im ersten Schritt eine Time-to-Event Analyse mit Bestimmung des Hazard Ratios mit 95% KI sowie des medianen Überlebens mittels Cox PH Modell mit Behandlung als unabhängigem Faktor und Stratifizierung nach Propensity Score Klasse durchgeführt. Die Time-to-Event Analysen stellen dabei eine Möglichkeit dar, mit den unterschiedlichen Nachverfolgungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen und der Zensierung durch Ausscheiden aus der Studie adäquat umzugehen.

In einem zweiten Schritt wurden die Inzidenzraten (d.h. die Anzahlen Patienten mit mindestens einem Ereignis) aller Operationalisierungen des Endpunkts unerwünschte Ereignisse verwendet, um Odds Ratios, relative Risiken und die absoluten Risikodifferenzen mit den jeweiligen 95% KIs zu bestimmen.

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien wurden für den Vergleich der unerwünschten Ereignisse nicht einbezogen, da die Qualität der Erhebung dieses Endpunkts zu sehr von den sehr standardisierten Erhebungsverfahren abweichen, so dass die Ergebnisse von Beobachtungsstudien nicht sinnvoll gegen die Ergebnisse von RCTs verglichen werden können. Somit wurde auf eine Darstellung der Einzel-UE verzichtet, sondern nur die oben genannten Operationalisierungen des Endpunkts unerwünschte Ereignisse deskriptiv dargestellt.

Schritt 5: Untersuchung auf Heterogenität: Heterogenität zwischen den Ipilimumab Studien wird für die Gesamtmortalität in einem Cox PH Modell untersucht, in das nur Ipilimumab Daten eingeschlossen und getestet wurde, ob der Faktor Studie signifikant war. Bei einem p-Wert zwischen 0,05 und <0,20 lag ein Hinweis auf Heterogenität vor, bei einem p-Wert kleiner 0,05 ein Beleg für Heterogenität (33).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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.

Für das Propensity Score Modell wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Anzahl der Strata variiert wurde (4 bzw. 6 Strata im Vergleich zu 5 Strata im Basecase)

Als Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben wurde zusätzlich die Analyse auf Basis der Einzelstudien 332 und 338 sowie dem Pool der Phase II/III Studien gegen DTIC durchgeführt, um etwaige Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Ipilimumab 3mg Studien zu untersuchen. Die Phase II/III Studien wurden nicht getrennt, da die Anzahl Patienten pro Studie zu klein war, um interpretierbare Ergebnisse zu erhalten. Die Analyse erfolgt mittels Cox-Proportional Hazards Model mit Berechnung des Hazard Ratios mit 95% Konfidenzintervall.

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

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

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

Es wurden Subgruppenanalysen für den H2hH durchgeführt. Hierbei wurden Subgruppenkategorien gewählt, die in sämtlichen vorhandenen Studien erhoben und berichtet worden sind.

Untersucht wurden Analysen für die Subgruppen Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (<°65 Jahre, ° ≥°65 Jahre) und ECOG Status (Score°0, Score°≥°1), die in allen Studien verfügbar waren.

Die Subgruppenanalysen wurden identisch zu den primären Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Für das Gesamtüberleben wurden das mediane Überleben und das Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall berichtet.

Im vorliegenden Dossier wurde zum Nachweis des Zusatznutzens von Ipilimumab°3°mg°/°kg ein Vergleich zu DTIC mittels einer historischen Kontrollstudie vorgenommen. Zur Angleichung der Patientenpopulationen der Ipilimumab Studien und der historischen Kontrolle wurde ein Matching unter Verwendung der Propensity Scores verwendet (siehe hierzu auch Modul 4.2.5.3). Um eine bestmögliche Anpassung zu erreichen, wurden die Propensity Scores pro Subgruppe angepasst. Daher wurde auf Tests auf Interaktion von Subgruppe und Behandlung aufgrund der unterschiedlichen Anpassungen der Populationen in den Subgruppen und den daraus resultierenden Ungleichheiten der Zusammensetzung der Patienten in den Subgruppen verzichtet, da die Ergebnisse nicht interpretierbar wären.

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 möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

Indirekter Vergleich Ipilimumab vs. DTIC

Da direkte Evidenz (H2H) von Ipilimumab im Anwendungsgebiet vs. DTIC nicht vorliegt, wird geprüft, ob ein indirekter Vergleich möglich ist, um den Zusatznutzen zu belegen. Die Methode wird im Folgenden beschrieben:

Systematische Studienregister- und Literaturrecherche: Die systematische Literaturrecherche und Studienregisterreche werden durchgeführt wie in Modul 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschrieben.

Suchstrategien: Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

Es kann kein Netzwerk realisiert werden, dass einen (nicht) adjustierten indirekten Vergleich akzeptable Ergebnissicherheit ermöglichen könnte.

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

Indirekter Vergleich Ipilimumab vs. Vemurafenib

Da direkte Evidenz (H2H) von Ipilimumab im Anwendungsgebiet vs. Vemurafenib in der Subgruppe der BRAF-V600-Mutation positive Patienten nicht vorliegt, wird geprüft, ob ein indirekter Vergleich möglich ist, um den Zusatznutzen zu belegen Die Methode wird im Folgenden beschrieben:

Für systematische Studienregister- und Literaturrecherche, sowie Beschreibung der Suchstrategien: s.o.

Methodik der indirekten Vergleiche: Zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib wurden adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt, da direkte Vergleichsstudien nicht verfügbar waren. Die indirekten Vergleiche wurden auf Basis der Methode nach Bucher (27) für binäre und Time-to-Event Endpunkte durchgeführt. Dabei wurden alle verfügbaren Studien verwendet, soweit sie geeignet waren für einen indirekten Vergleich.

Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz: Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Ipilimumab und Vemurafenib erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ferner ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, in denen DTIC als Brückenkomparator diente. DTIC war der einzig mögliche Brückenkomparator, da zu Vemurafenib bislang nur RCT vorliegen, die als die aktive Substanz gegen DTIC vergleichen.

Für Ipilimumab in der Dosierung 3mg liegt in diesem Anwendungsgebiet nur der H2hH vor, eine Differenzierung nach BRAF-Status ist nicht möglich, da in den einschließbaren Studien der BRAF-Status nicht erhoben wurde und nicht mehr nacherhoben werden kann (28). Eine retrospektive molekulare Analyse von Tumorproben und dem Ansprechen auf Ipilimumab im Rahmen der Phase II-Studie CA184-004 konnte zeigen, dass die Immunogenität des Tumors durch seinen BRAF-Mutationsstatus nicht beeinflusst ist (29), (30). Auf dieser wissenschaftlichen Grundlage erfolgte die Zulassung für Ipilimumab durch die FDA und EMA für alle Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus (31), (32), ebenso wie der Beschluss des G-BA für Patienten, die zuvor eine Therapie erhalten haben (02.08.2012, (17)). Analog zum Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab unabhängig vom Mutationsstatus sind. Auch für den DTIC-Brückenkomparator gibt es keinen Hinweis, dass der Mutationsstatus Wirksam oder Sicherheit von DTIC beeinflussen könnte.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

Untersuchung auf Heterogenität: Falls erforderlich, wurden die eingeschlossenen Studien mittels Meta-Analyse auf Heterogenität untersucht soweit mehr als eine Studie pro Behandlung vorlag. Zur Heterogenitätsuntersuchung wurde Cochran's Q Test verwendet sowie der Index I^2. Ein p-Wert unter 0,05 zeigt einen Beleg für eine Heterogenität, ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 einen Hinweis.

Analyse binärer Endpunkte: Der adjustierte Vergleich basiert auf den berichteten relativen Risiken für die Studien. Der Standardfehler wurde aus der unteren Grenze des°95°% Konfidenzintervalls wie folgt berechnet.

$$SE(Ln\theta_{AB\ vs.\ BC}) = \frac{Ln\theta_{AB\ vs.\ BC} - \ln(LCLM)}{1{,}96} \quad (1)$$

mit $Ln\theta_{AB\ vs.\ BC}$ = natürlicher Logarithmus des Effekschätzers θ für aktive Behandlung vs. Brückenkomparator, LCLM = untere Grenze des°95°% Konfidenzintervalls für das Effektschätzers.

Das relative Risiko von Ipilimumab vs. Vemurafenib wurde dann berechnet als Differenz der logarithmierten Effektmaße der aktiven Behandlung zu Placebo:

$$Ln\theta_{IPI\ vs.\ VEM} = Ln\theta_{IPI\ vs.\ BC} - Ln\theta_{VEM\ vs.\ BC} \quad (2)$$

mit IPI = Ipilimumab, VEM = Vemurafenib, BC = Brückenkomparator.

Der für das 95% Konfidenzintervall (KI) benötigte Standardfehler wurde bestimmt als $SE(Ln\theta_{IPI\ vs.VEM}) = \sqrt{SE(Ln\theta_{IPI\ vs.\ BC})^2 - SE(Ln\theta_{VEM\ vs.\ BC})^2}$. (3)

Das Effektmaß ergibt sich dann als

$$\theta_{IPI\ vs.\ VEM} = \exp(Ln\theta_{IPI\ vs.\ VEM}) \quad (4)$$

und das 95% Konfidenzintervall als

$$\exp(Ln\theta_{IPI\ vs.\ VEM} \pm 1{,}96 \cdot Ln\ SE_{IPI\ vs.\ VEM}) \quad (5)$$

Verwendete Software:

- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.
- SAS Version 9.2 (SAS Institut Inc., Cary, NC, USA).

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)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studien zur Herleitung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der ZVT DTIC im neuen Anwendungsgebiet dargestellt.

Der patientenrelevante Zusatznutzen von Ipilimumab im hinzukommenden Anwendungsgebiet gegenüber DTIC wird auf Basis eines „Direkten Vergleich einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle“ (H2hH) bewertet (für Details s. Modul 4.2.1).

Basis dieser Nutzenherleitung ist die Erkenntnis eines dramatischen Effekts von Ipilimumab gegenüber DTIC im Endpunkt Gesamtmortalität, zu dem im IQWiG Methodenpapier 4.0 folgendes erklärt wird: „Bei Erkrankungen, die ohne Intervention nach kurzer Zeit sicher zum Tod führen, können beispielsweise mehrere konsistente Fallbeobachtungen darüber, dass eine bestimmte Intervention diesen zwangsläufigen Verlauf verhindert, hinreichende Ergebnissicherheit liefern“ (33). Diese Definition trifft im vorliegenden Fall zu.

Der H2hH wird vollständig unter Modul 4.3.1 „Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ dargestellt., da B-MS davon ausgeht, dass zwar eine eingeschränkte Ergebnissicherheit der Ergebnisse vorliegt, aber durch die Wahl der Analysemethode eine gute Annäherung an eine RCT erreicht wurde und sich der dramatische Effekt – der sich in der Gesamtmortalität als dem wichtigsten und erstrebenswertesten Endpunkt darstellt – ein solches Vorgehen erlaubt.

Es werden daher auch nicht-randomisierte Studien, die aber in den resultierenden Studienpool eingehen, als Einzelstudien im Modul 4.3.1 beschrieben und diskutiert.

Der indirekte Vergleich gegenüber der perspektivisch erwartbaren zweiten ZVT Vemurafenib wird vollständig im Modul 4.3.2.1 „Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien“ dokumentiert.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

In nachfolgender Tabelle 4-6 werden ausschließlich die Studien gelistet, an denen B-MS beteiligt war oder ist und in denen Ipilimumab im 1.) hinzugekommenen Anwendungsgebiet in der 2.) zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg (Induktionsregime/ Monotherapie) untersucht wurden. So wird die vollständige Evidenzbasis identifiziert, deren patientenindividuelle Daten im H2hH zusammengeführt werden können.

Um eine möglichst breite Datenbasis zu haben, wird der Rationale des Zulassungsverfahrens gefolgt und alle Studien gelistet, in denen heute (oder perspektivisch) Daten vorliegen, in denen Ipilimumab bei chemotherapienaiven Patienten in den Dosierungsschema eingesetzt wurde, die nicht unzulässig von der zugelassenen Dosierung (3°mg, Induktionsregime) abweichen.

Dies umfasst zum einen die Berücksichtigung chemotherapienaiver Patienten aus Phase II/III-Studien, also Daten von Patienten, die eine in Europa unübliche systemische Therapie (vor allem die in den USA empfohlene Immuntherapie mit Interleukin-2, s. Module 3.2) vor einer Therapie mit Ipilimumab erhalten haben. Da in Europa nur Chemotherapien (in Deutschland nur DTIC, s. Modul 2.1.2) zugelassen sind, entspricht diese Definition der europäischen und vor allem deutschen Versorgungsrealität. Es gibt zudem keinen Hinweis, dass die Vortherapie prognostischer Faktor sei (22). So hat Interleukin 2 als Stratifzierungsfaktor in der Zulassungsstudie MDX010-020, die zur erste Zulassung geführt hat, keinen Einfluss auf Wirksam-

keit oder Sicherheit von Ipilimumab gezeigt (s. bereits bewertetes Modul 4A vom 30.01.2012, (34, 60)).

Darüber hinaus werden auch vom Zulassungstext abweichende Schemata der Ipilimumab-Behandlung mit 3mg/kg im Induktionsregime eingeschlossen. Zum einen Daten der Phase II-Studie MDX010-08, in der Ipilimumab alle 28 Tage appliziert wurde, sowie die Studien CA184-004 und CA184-022, die zusätzlich eine Erhaltungstherapie vorsahen. Basierend auf der Tatsache, dass es sich bei Ipilimumab um eine immunaktivierende Substanz handelt, die ihre Wirkung indirekt und erst nach gewisser Zeit entfaltet und die anhaltende und nachhaltige Aktivierung antitumoraler T-Lymphozyten zum Ziel hat, ist von keiner direkten Korrelation von Applikationszeit und Wirkungseintritt, wie dies bei einer Vielzahl von Vertretern der „targeted therapy“ und vor allem der Chemotherapie bekannt ist, auszugehen. Diese Studiendaten werden daher auch in der Bewertung berücksichtigt, um eine möglichst große Evidenzbasis aus RCT nutzen zu können.

In Tabelle 4-6 wird als *Studienbezeichnung* neben der Bezeichnung laut interner Studienbezeichnung durch B-MS die Identifikation gemäß ClinicalTrial.gov (CT) sowie als Studientitel der „Official Title“ (gemäß Studienbericht und der Studien-Unterseite bei ClinicalTrial.gov) verwendet. Bei der Angabe „laufend“ unter *Status* wird vermerkt, wenn Interimsreports vorliegen. Die Angabe zur *Studiendauer* ist bei abgeschlossenen Studien taggenau dem jeweiligen Studienbericht (von Studieninitiierung bis zum jeweils letzten Beobachtungszeitpunkt des initialen CSR) entnommen, bei laufenden Studien wurde die Angabe ClinicalTrial.gov entnommen (Stand 18.11.2013).

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
1	B-MS: CA184-004 CT: NCT00261365 Titel: An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated With Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels	ja	abgeschlossen	16.11.2005 – 30.10.2007	Zwei-armig Arm 1: IPI 3mg/kg[a] IPI q 3 wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, dann q3wk Erhaltungstherapie für Wo 12-48+ abhängig vom Therapieansprechen Arm 2:IPI IPI: 10mg/kg, q 3 wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, dann q3 wk Erhaltungstherapie für Wo 12-48+ abhängig vom Therapieansprechen
2	B-MS: CA184-022 CT: NCT00289640 Titel: A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma	ja	abgeschlossen	06.04.2006 – 27.05.2010	Drei-armig Arm 1: IPI 0,3 mg/kg IPI 0,3 mg/kg, q 3 wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, dann q12wk für 48 Wo + abhängig vom Therapieansprechen, danach Studieneinschluss in die CA184-025 möglich Arm 2: IPI 3 mg/kg[a] IPI 3mg/kg, q3 wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, dann alle q12wk für 48 Wo+, abhängig vom Therapieansprechen, danach Studieneinschluss in die CA184-025 möglich Arm 3: IPI 10mg/kg IPI 10mg/kg, q3wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, dann q12 wk für 48 Wo + abhängig vom Therapieansprechen, danach Studieneinschluss in die CA184-025 möglich

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
3	B-MS: CA184-045 CT: NCT00495066 Titel: A Multicenter Treatment Protocol for Expanded Access Use of Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	ja[2]	laufend, aber ohne Patienteneinschluss[3] (2 Interims-CSR liegen vor)	IPI 3 mg/kg : März 2010 – 01.09.2013 IPI 10 mg/kg: 2007 – 01.09.2013	IPI 3mg/kg seit Amendment 3 vom 17.10.2010:[b] IPI 3mg/kgq3 wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime; Re-Induktion verfügbar für geeignete Patienten IPI 10mg/kg vor Amendment 3 vom 17.10.2010: IPI 10mg/kgq3 wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, danach 10mg/kgq12 wk abhängig vom Therapieansprechen
4	B-MS: CA184-143[4] CT: NCT01511913 Titel: A Multi-National, Prospective, Observational Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma	nein	laufend	April 2012 – Dezember 2017	Mulit-nationale prospektive Beobachtungsstudie bei Patienten mit vorbehandeltem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom Gruppe 1: IPI 3 mg/kg[b] Behandlung mit Ipilimumab in zugelassener Indikation Gruppe 2: Behandlung der anderen Gruppe mit einer anderen, zugelassenen Behandlungsmethode
5	B-MS: CA184-169[5] CT: NCT01515189 Titel: A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg Versus at 10 mg /kg in Subjects With Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma	nein	laufend	Februar 2012 - Dezember 2016	Experimentell, zwei-armig Arm1: IPI 3 mg/kg[b] IPI 3 mg/kg, q 3 wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, Option zur Re-Induktion bis zum Krankheitsprogress oder nicht-akzeptabler Toxizität. Arm 2: IPI IPI: 10 mg/kg, q 3 wk für bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, Option zur Re-Induktion bis zum Krankheitsprogress oder nicht-akzeptabler Toxizität

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
6	B-MS: CA184-199 CT: nicht registriert in einer öffentlichen Datenbank Titel: A multi-site, prospective, observational study in US Patients with advanced melanoma	nein	laufend	k.A. (min. 3-jähriger Follow-Up)	Multizentrische prospektive Beobachtungsstudie[5] in den USA bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom) Gruppe 1: IPI 3mg/kg[b] Behandlung mit Ipilimumab in zugelassener Indikation Gruppe 2: Behandlung der anderen Gruppe mit einer anderen, zugelassenen Behandlungsmethode
7	B-MS: CA184-243 CT: NCT01709162 Titel: A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment Versus Chemotherapy for Subjects With Advanced Melanoma Who Progressed After Initially Achieving Disease Control With Ipilimumab Therapy	nein	laufend	März 2013 - Januar 2020	Multizentrische randomisierte, open-label Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die bereits in der Vortherapie Ipilimumab erhalten haben. Gruppe 1: IPI 3mg/kg[b] Behandlung mit Ipilimumab in zugelassener Indikation Gruppe 2: Chemotherapie („of investigator‘s choice“)

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
8	B-MS: C184-312 CT: NCT01940809 Titel: A Sequential Safety and Biomarker Study of BRAF-MEK Inhibition on the Immune Response in the Context of CTLA-4 Blockade for BRAF Mutant Melanoma	nein	laufend	August 2013 – Februar 2015	Experimentell, vier-armig Arm 1: IPI 3mg/kg, Dabrafenib 150mgPOBID + Trametinib 2mgPOQD „Lead-In"-Behandlung mit Dabrafenib 150mgPOBID und Trametinib 2mgPOQD für 25 Tage. Im Anschluss IPI 3mg/kgq3wk für bis zu vier Infusionen bei akzeptabler Verträglichkeit und ohne Krankheitsprogress. Arm 2: IPI 3mg/kg, Trametinib 2mgPOQD „Lead-In"-Behandlung mit Trametinib 2 mg PO QD für 25 Tage. IPI 3mg/kgq3wk für bis zu vier Infusionen bei akzeptabler Verträglichkeit und ohne Krankheitsprogress. Arm 3: IPI 3mg/kg, Dabrafenib 150mgPOBID „Lead-In"-Behandlung mit Dabrafenib 150mgPOBID für 25 Tage. IPI 3mg/kgq3wk für bis zu vier Infusionen bei akzeptabler Verträglichkeit und ohne Krankheitsprogress. Arm 4: IPI 3mg/kg[b] IPI 3mg/kgq3 wk für bis zu vier Infusionen bei akzeptabler Verträglichkeit und ohne Krankheitsprogress. Therapie bei Progress für alle Arme: Dabrafenib 150mgPOBID + Trametinib 2mgPOQD

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
9	B-MS: CA184-332 CT: nicht registriert in einer öffentlichen Datenbank Titel: A multisite retrospective observational study of US patients with unresectable or metastatic melanoma receiving Ipilimumab (Yervoy) as first-line therapy in a community practice setting	ja	laufend (1 Interimsreport liegt vor)	4 Jahre insgesamt (mit jährlichem Follow-up) Rekrutierungszeitraum der vorliegenden Daten: 1. April 2011 bis 30. September 2012	Kohorte: IPI 3mg/kg [a] Multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie im „Community setting“ mit therapienaïven Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom, die IPI 3mg/kg erhalten
10	B-MS: CA184-338 CT: nicht registriert in einer öffentlichen Datenbank Titel: A multi-site retrospective observational study of US patients with unresectable or metastatic melanoma receiving Ipilimumab (Yervoy®) as first-line therapy	ja	laufend (1 Interimsreport liegt vor)	4 Jahre insgesamt (mit jährlichem Follow-up) Rekrutierungszeitraum der vorliegenden Daten: 1. April 2011 bis 30. September 2012	Kohorte: IPI 3mg/kg[a] Multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie (Cytokine Working Group oder assoziierten Institutionen) mit therapienaïven Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom, die IPI 3mg/kg erhalten haben.

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
11	B-MS: CA209-064 CT: NCT01783938 Titel: An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma	nein	laufend	April 2013 – Januar 2019	Arm 1: Nivolumab, danach IPI 3mg/kg Nivolumab 3mg/kgq2 wk für bis zu 6 Infusionen im Induktionstherapie (Induktionsphase I, Woche 1 bis 13), gefolgt von Ipilimumab 3mg/kgq3wk bis zu 4 Infusionen (Induktionsphase II, Woche 13 bis 25). Danach Maintenance-Phase (ab Woche 25) mit Nivolumab 3mg/kgq2wk bis zum Krankheitsprogress, nicht-akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einverständniserklärung für maximal zwei Jahre ab Erstbehandlung in Induktionsphase I. Arm 2: IPI 3mg/kg, danach Nivolumab[b] IPI 3mg/kgq3wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionstherapie (Induktionsphase I, Woche 1 bis 13), gefolgt von Nivolumab 3mg/kgq2 wk für bis zu 6 Infusionen (Induktionsphase II, Woche 13 bis 25). Danach Maintenance-Phase (ab Woche 25) mit Nivolumab 3mg/kgq2wk bis zum Krankheits-progress, nicht-akzeptabler Toxizität oder Rück-nahme der Einverständniserklärung für maximal zwei Jahre ab der Erstbehandlung in Induktionsphase I.

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
12	B-MS: CA209-067 CT: NCT01844505 Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma	nein	laufend	Juni 2013 – Oktober 2017	Arm 1: Nivolumab+IPI-Pl Nivolumab 3mg/kgq2 wk bis zum dokumentieren Krankheitsprogress, Studienabbruch auf Grund von Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende. IPI-Pl (0mg/kg) q3wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime. Arm 2: Nivolumab+IPI 3mg/kg Nivolumab 1mg/kg q3wk für bis zu 4 Infusionen, gefolgt von Nivolumab 3mg/kgq2 wk bis zum dokumentieren Krankheitsprogress, Studienabbruch auf Grund von Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende; ergänzt um Nivolumab-Pl (0mg/kg) in Wo 3 und 5. IPI 3mg/kgq3wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime Arm3: Nivolumab-Pl+IPI 3mg/kg[b] IPI 3mg/kgq3wkx4 für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime Nivolumab-Pl (0mg/kg) q2 wk bis zum dokumentieren Krankheitsfortschritt, Abbruch auf Grund von Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
13	B-MS: CA209-069 CT: NCT01927419 Titel: Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab vs Ipilimumab Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma	nein	laufend	August 2013 – Mai 2015	Arm 1: Nivolumab + IPI 3mg/kg Nivolumab 1 mg/kg und IPI 3mg/kgq3wk für bis zu Infusionen im Induktionsregime, gefolgt von Nivolumab 3mg/kgq2wk bis zum dokumentierten Krankheitsprogress auf Grund von Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende. Arm 2: Nivolumab-Pl + IPI 3mg/kg[b] Nivolumab-Pl (0 mg/kg) und IPI q3wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime, gefolgt von Nivolumab-Pl (0mg/kg) q2wk bis zum dokumentierten Krankheitsprogress auf Grund von Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende. Nach dokumentierten Krankheitsprogress Option der Patienten in Arm 2 entweder Behandlung mit Nivolumab in der Monotherapie (3mg/kgq2wk) oder die Follow-up Phase anzutreten.
14	B-MS: CA220-007 CT: NCT01489059 Titel: A Phase I Dose Escalation Study of BMS-982470 (Recombinant Interleukin 21, rIL-21) in Combination With Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	nein	laufend	Dezember 2011 – November 2014	Studienteil I (Dosierungseskalation) Arm 1: BMS-982470 (10 bis 50µg/kgq1wk täglich für 5 Tage) + IPI (1 bis 10mg/kgq3wk für 4 Infusionen je nach Ansprechen) Arm 2: BMS-982470 (30 bis 150µg/kgq1wk) + IPI (1 bis 10 mg/kg q 3 wk für 4 Infusionen je nach Ansprechen) Studienteil II (Kohortenexpansion): Arm 1: BMS-982470 (täglich x5) + IPI MTD Ipilimumab MTD (oder höchste, registrierte Dosis, wenn MTD nicht erreicht wurde), festgelegt während Studienteil I. Eliminierung von BMS-982470 " lead-in". Arm 2: BMS-982470 (wöchentlich) + IPI MTD Ipilimumab MTD (oder höchste, registrierte Dosis, wenn MTD nicht erreicht wurde), festgelegt während Studienteil I. Eliminierung von BMS-982470 „lead-in". Arm 3: IPI 3 mg/kg[b]

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
15	B-MS: MDX010-08 CT: NCT00050102 Titel: A Randomized Study Comparing MDX-010 (CTLA-4) Alone or in Combination With DTIC in the Treatment of Patients With Chemotherapy Naïve Metastatic Melanoma.	ja	abgeschlossen	25.09.2002 - 18.08.2005	Arm 1: IPI 3mg/kg[a] IPI 3mg/kgq4 wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime, cross-over in den Kombinationstherapiearm bei Progress zulässig Arm 2: IPI+DTIC IPI 3mg/kg q4wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime DTIC 250mg/m²/Tagq4wk für maximal 6 Infusionen bzw. bis zu Progress oder unakzeptabler Toxizität
16	B-MS: MDX010-20 CT: NCT00094653 Titel: A Randomized, Double-blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma	ja	abgeschlossen	14.09.2004 _ 07.10.2009	Arm 1: IPI 3mg/kg +gp100 IPI 3mg/kgq4wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime, Re-induktion je nach Ansprechen und Verträglichkeit in der Nachbeobachtung zulässig; gp100q3wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime, subkutan unmittelbar nach der Infusion mit IPI Arm 2: IPI-Pl+gp100 IPI-Pl (0mg/kg) q4 wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime, Re-induktion je nach Ansprechen und Verträglichkeit in der Nachbeobachtung zulässig; gp100q3wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime, subkutan unmittelbar nach der Infusion mit IPI Arm 3: IPI 3mg/kg+gp100-Pl[a] IPI 3mg/kgq4wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime, Re-induktion je nach Ansprechen und Verträglichkeit in der Nachbeobachtung zulässig; gp100- Pl q 3 wk für bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime, subkutan unmittelbar nach der Infusion mit IPI

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
	B-MS: Studienbezeichnung laut B-MS interner Bezeichnung; BID: bis in die (Latein), zweimal täglich; CT: Studienbezeichnung gemäß ClinicalTrial.gov-Identifikation; DTIC= Dacarbazin; gp100= Tumorvakzin Glykoprotein 100; IPI= Ipilimumab; Pl= Placebo; PO: per os (Latein), oral; ; MTD: Maximum Tolerated Dosis; q x d= alle x Tage; q x wk=alle x Wochen; QD: quaque die (Latein), täglich; rIL-21: Recombinant interleukin-21; sc.: subkutan; Wo: Woche; 1: Ipilimumab wird als Monotherapie, sofern nicht anders angegeben, intravenös über eine 90-minütige Infusion verabreicht. 2: Eingereicht zur Zulassung wurde ein Interimsreport (vom 26.01.2102) der Studiendaten mit 10 mg/kg. 3: Bei der Studie CA184-045 handelt es sich um ein „Expanded Access Use“, das zur Patientenversorgung vorbehandelter Patienten in Argentinien, Brasilien, Kanada und den USA in definierten Zentren vor einer Marktzulassung angeboten wurde. Die Studie ist in Clinicaltrials.gov als „ Expanded access is no longer available for this treatment” klassifiziert, was der Situation der internationalen Zulassungen entspricht (s. Modul 2.2). 4: Bei der Studie CA184-143 („IMAGE“) handelt es sich um eine „Post Authorization Safety Study“ als Zulassungsauflage der EMA im Rahmen der Zulassung vom 13.07.2011, (35). 5: Bei der Studie CA184-169 handelt es sich um eine Zulassungsauflage der FDA sowie der EMA im Rahmen der Zulassung vom 25.03.2011 (FDA) bzw. 13.07.2011 (EMA), (36). 6: Zusätzlich werden 200 Patienten in einer retrospektiven Analyse untersucht. a: In diesem Studienarm erhielten (zumindest einzelne) chemotherapienaive Patienten protokollgerecht 3 mg/kg Ipilimumab (Monotherapie/ Induktionsregime mit bis zu vier Infusionen); diese werden im Folgenden in den H2hH eingeschlossen. b: In diesem Studienarm werden (zumindest einzelne) chemotherapienaive Patienten protokollgerecht 3 mg/kg Ipilimumab (Monotherapie/ Induktionsregime mit bis zu vier Infusionen) erhalten; da für diese Studien aber noch keine Daten vorliegen, werden sie im Folgenden ausgeschlossen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information der Tabelle 4-6 bildet den Studienstatus mit Datum 11.11.2013 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
B-MS: CA184-045	Interimsdaten vorhanden, aber keine Subgruppe bildbar, da Information zu einer möglichen nicht-chemotherapeutischen Vortherapie fehlt[1]
B-MS: CA184-143	laufend, keine Daten vorhanden[1]
B-MS: CA184-169	laufend, keine Daten vorhanden
B-MS: CA184-199	laufend, keine Daten vorhanden[1]
B-MS: CA184-243	laufend, keine Daten vorhanden
B-MS: CA184-312	laufend, keine Daten vorhanden
B-MS: CA209-064	laufend, keine Daten vorhanden
B-MS: CA209-067	laufend, keine Daten vorhanden
B-MS: CA209-069	laufend, keine Daten vorhanden
B-MS: CA220-007	laufend, keine Daten vorhanden
1: Es besteht aktuell noch Unsicherheit, ob in dieser Studie therapienaive Patienten, zumindest i.S. von chemotherapienaiven Patienten mit IPI 3m/kg (Monotherapie/ Induktionsregime) beobachtet werden, die perspektivisch in einen historischen Vergleich eingeschlossen werden könnten.	

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

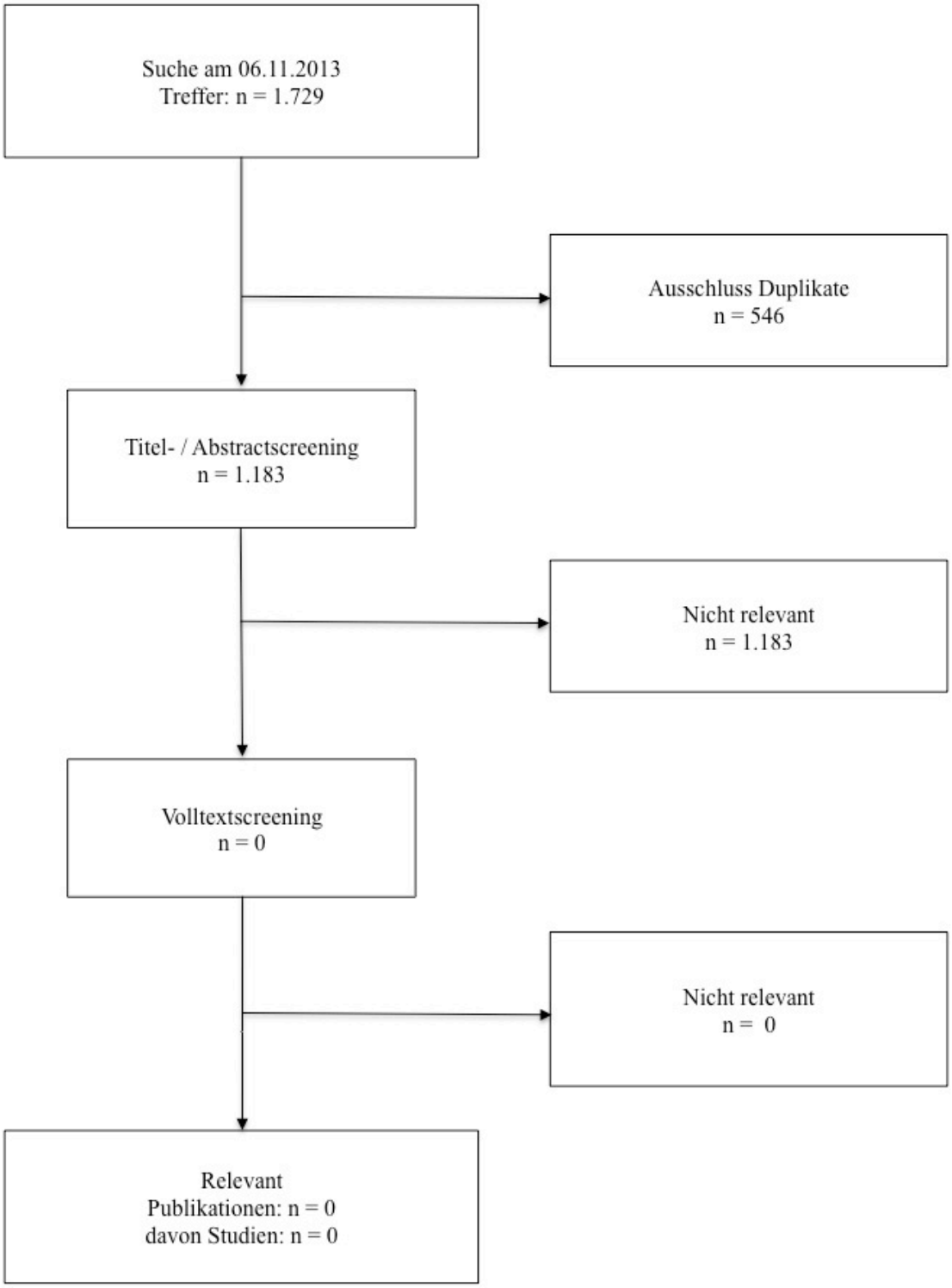
Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten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

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

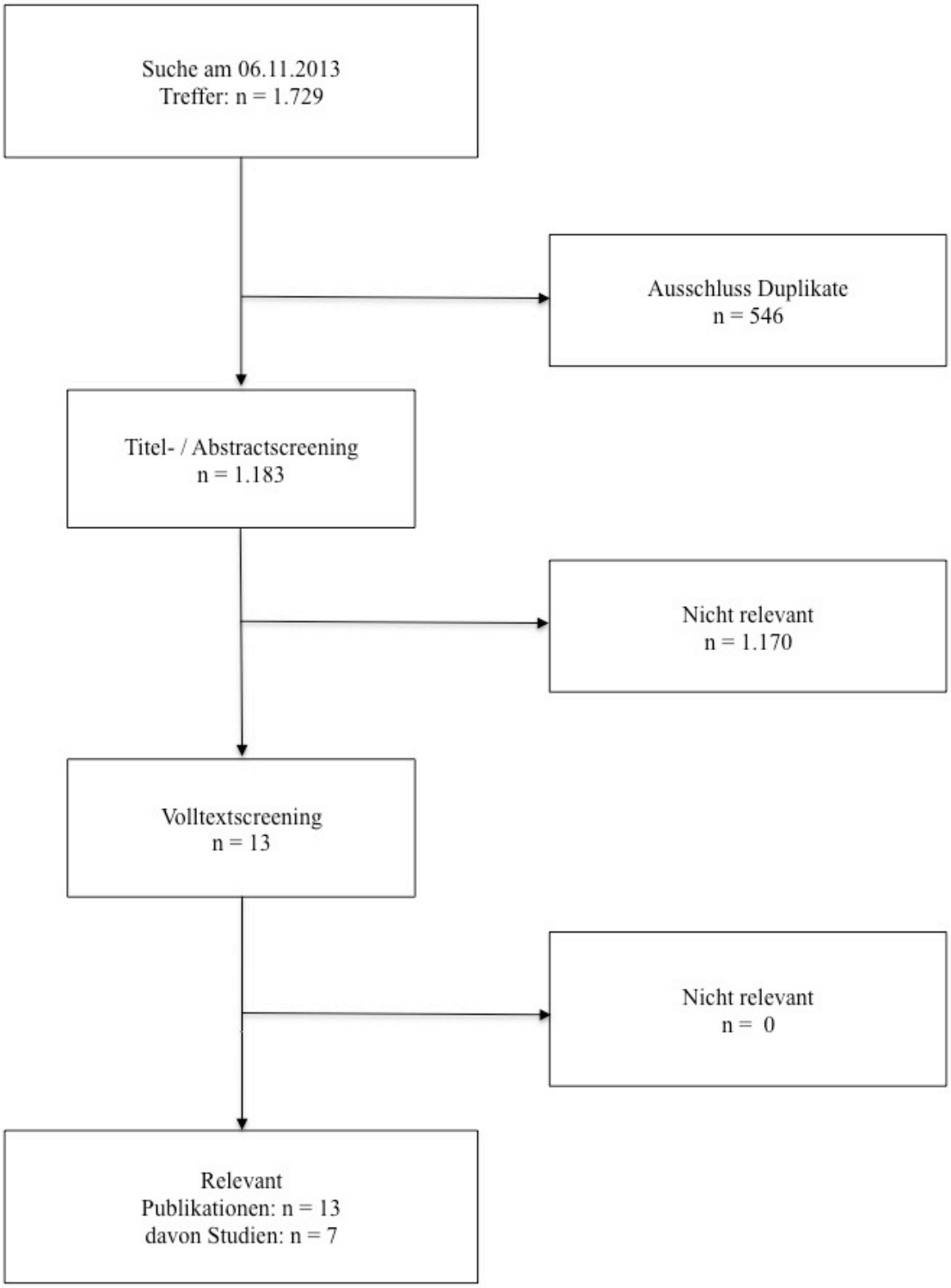
[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 0 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Eine bibliographische Recherche wurde wie unter Modul 4.3.2.3 beschrieben durchgeführt. Das Ergebnis des jeweiligen Selektionsprozesses der drei Rechercheschritte ist in nachfolgenden Flussdiagrammen dargestellt.

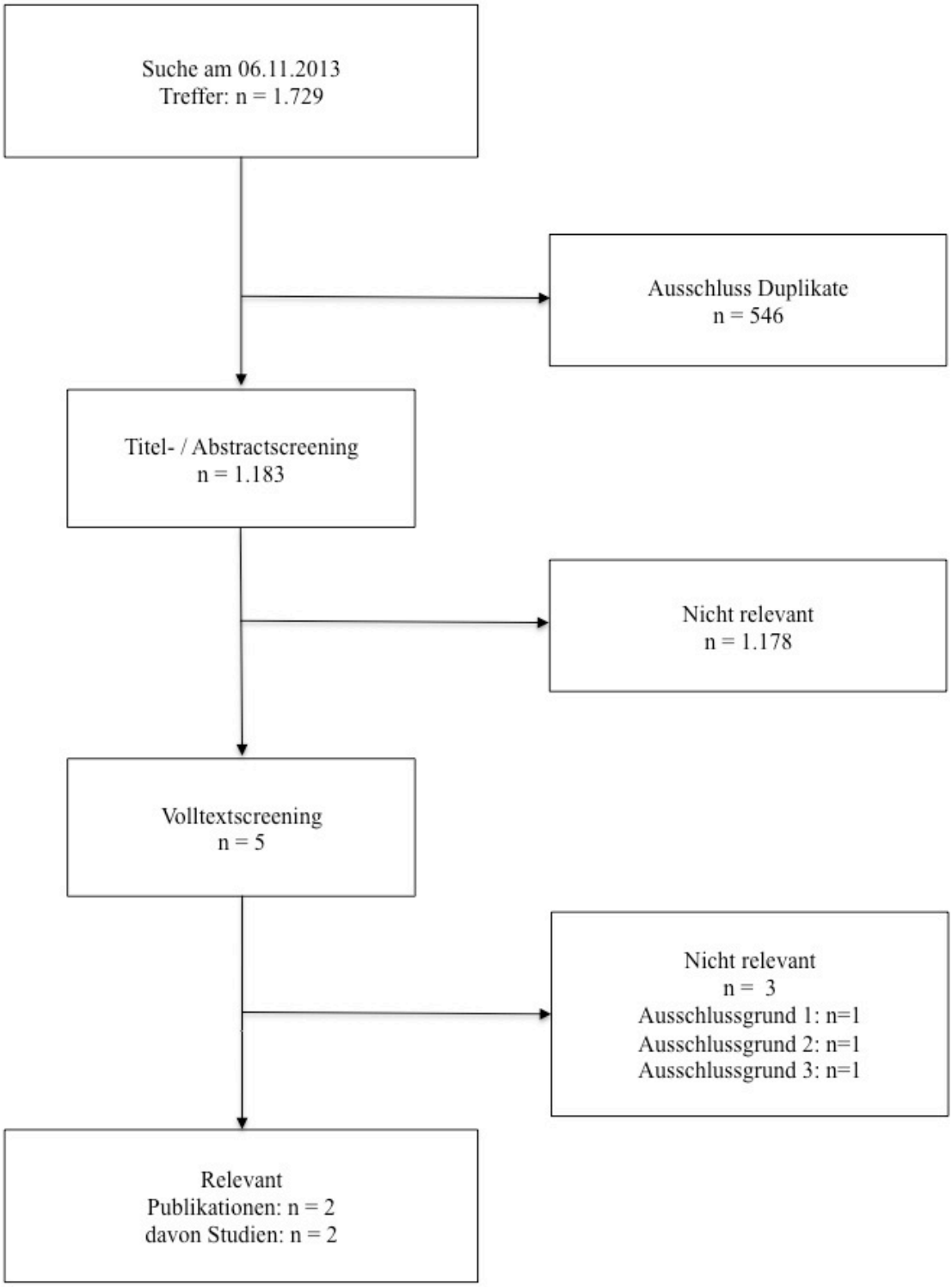
Schritt 1 der Informationsbeschaffung für Ipilimumab:



Schritt 2 der Informationsbeschaffung für Ipilimumab:



Schritt 3 der Informationsbeschaffung für Ipilimumab:



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 4-6 und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 0 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Die Studienregisterrecherche wurde wie unter Modul 4.3.2.4 beschrieben durchgeführt. Das Ergebnis des jeweiligen Selektionsprozesses der drei Rechercheschritte ist in den nachfolgenden drei Tabellen dargestellt

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 1 der Informationsbeschaffung

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
Ohne Ergebnis			

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Ohne Ergebnis, da keine relevanten Studien für Schritt 1 der Informationsbeschaffung in den Studienregistern identifiziert werden konnten. Eine RCT, die Ipilimumab im Anwendungsgebiet mit DTIC und/oder Vemurafenib untersucht, liegt nicht vor.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 2 der Informationsbeschaffung

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
NCT00050102 (MDX010-08)	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102?term=NCT00050102&rank=1] (93) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050102] (94)	Ja	ja
NCT00094653 (2004-005059-32, MDX010-20)	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094653?term=NCT00094653&rank=1] (95) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00094653] (96) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-005059-32] (97)	Ja	ja
NCT00135408 (2005-002678-31, CA184-007)	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135408?term=NCT00135408&rank=1] (80) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00135408] (81) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002678-31] (82)	nein[1]	ja

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
NCT00796991 (CA184-078)	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796991?term=NCT00796991&rank=1] (91) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00796991] (92)	nein[2]	ja
NCT00261365 (2005-002126-64, CA184-004)	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365?term=NCT00261365&rank=1] (77) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00261365] (78) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002126-64] (79)	Ja	ja
NCT00324155 (CA184-024)	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155?term=NCT00324155&rank=1] (87) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00324155] (86) EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-006082-14 (88)	nein[3]	ja

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
NCT00289640 (2005-003265-16, CA184-022)	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289640?term=NCT00289640&rank=1] (83) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289640] (85) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-003265-16] (84)	Ja	ja

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

1: Die Studie CA184-007 untersucht die prophylaktische Wirkung des Steroids Budesonid und vergleicht Ipilimumab in der Dosierung 10 mg mit und ohne Budesonid. Sie war daher nicht in der Liste des pU enthalten.

2: Die Studie CA184-078 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab in der Dosierung 10 mg in Kombination mit verschiedenen Chemotherapieregimen gegen Ipilimumab in der Monotherapie. Sie war daher nicht in der Liste des pU enthalten.

3: Die Studie CA184-024 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab in der Dosierung 10 mg in Kombination mit DTIC gegen DTIC in der Monotherapie und war daher nicht in der Liste des pU enthalten.

Für den potenziellen indirekten Vergleich vs. DTIC oder Vemurafenib wurden sieben RCT identifiziert.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 3 der Informationsbeschaffung

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
NCT00050102 MDX010-08	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102?term=NCT00050102&rank=1] (93) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050102] (94)	ja	ja
NCT00261365 2005-002126-64 CA184-004	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365?term=NCT00261365&rank=1] (77) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00261365] (78) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002126-64] (79)	ja	ja
NCT00495066 CA184-045	clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495066?term=NCT00495066&rank=1] (89) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00495066] (90)	ja[1]	nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.
1: Die Studie CA184-045 wird im Folgenden ausgeschlossen, da für vorbehandelte Patienten, die mit 3mg/kg behandelt wurden, keine Daten bzgl. der Art der Vorbehandlung vorliegen.

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, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Studien des pharmazeutischen Unternehmers:

Tabelle 4-11: Studienpool – Studien mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet (chemotherapienaive Patienten)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat][1])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet (chemotherapienaive)						
CA184-004	ja	ja	nein	ja (29)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365?term=NCT00261365&rank=1]	ja (37)
CA184-022	Ja	ja	nein	ja (38)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289640?term=NCT00289640&rank=1]	ja (39)
CA184-332	ja	ja	ja	ja 2 Interimsanalysen (40)	nein	nein
CA184-338	ja	ja	ja	ja 2 Interimsanalysen (41)	nein	nein
MDX010-008	ja	ja	nein	ja (42)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102?ter	ja (43)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat][1])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					m=NCT00050102&rank=1]	
MDX010-020	ja	ja	nein	ja (34)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094653?term=NCT00094653&rank=1]	ja (44), (45), (46), (47), (48)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

1: hier beschränkt auf den Registereintrag bei ClinicalTrial.Gov

Sechs Studien im Anwendungsgebiet können mit vorliegenden patientenindividuelle Daten identifiziert werden, die für den H2hH zusammengefasst werden.

Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche und aus der Suche in Studienregistern:

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 1 der Informationsbeschaffung

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Ohne Ergbenis						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Ohne Ergebnis						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Ohne Ergebnis, da keine relevanten Studien für Schritt 1 der Informationsbeschaffung in der bibliographischen Literaturrecherche und Schritt 1 der Informationsbeschaffung in der Registerrecherche identifiziert werden konnten. Ein direkter Vergleich gegen DTIC und/oder Vemurafenib ist nicht möglich.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien für einen potenziellen Indirekten Vergleich)– Schritt 2 der Informationsbeschaffung

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
Kein Ergebnis						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
NCT00050102 (MDX010-08)	Ja	ja	nein	ja (42)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102?term=NCT00050102&rank=1] (93) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trial-search/Trial.aspx?TrialID=NCT00050102] (94)	ja (43)
NCT00094653 (MDX010-20 2004-005059-32)	ja	ja	nein	ja (34)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094653?term=NCT00094653&rank=1] (95) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trial-search/Trial.aspx?TrialID=NCT00094653] (96) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-005059-32] (97)	ja (44), (45), (46), (47), (48)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00135408 (CA184-007 2005-002678-31)[1]	ja	ja	nein	ja (49)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135408?term=NCT00135408&rank=1] (80) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trial-search/Trial.aspx?TrialID=NCT00135408] (81) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002678-31] (82)	ja (50), (51), (52)
NCT00796991 (CA184-078)[2]	Ja	ja	nein	ja (53)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796991?term=NCT00796991&rank=1] (91) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trial-search/Trial.aspx?TrialID=NCT00796991] (92)	ja (54)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00261365 (CA184-004 2005-002126-64)	Ja	ja	nein	ja (29)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365?term=NCT00261365&rank=1] (77) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trial-search/Trial.aspx?TrialID=NCT00261365] (78) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002126-64] (79)	ja (37)
NCT00324155 (CA184-024)	Ja	ja	nein	ja (55)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155?term=NCT00324155&rank=1] (87) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trial-search/Trial.aspx?TrialID=NCT00324155] (86) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=NCT00324155] (88)	ja (56)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00289640 (CA184-022 2005-003265-16)	Ja	ja	nein	ja (38)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289640?term=NCT00289640&rank=1] (83) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trial-search/Trial.aspx?TrialID=NCT00289640] (85) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-003265-16] (84)	ja (39)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

1: Die Studie CA184-007 untersucht die prophylaktische Wirkung des Steroids Budesonid und vergleicht I-pilimumab in der Dosierung 10 mg mit und ohne Budesonid

2: Die Studie CA184-078 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab in der Dosierung 10 mg in Kombination mit verschiedenen Chemotherapieregimen gegen Ipilimumab in der Monotherapie.

Für einen potenziellen indirekten Vergleich wurden sieben RCT identifiziert, die potenziell geeignet sind, ein geschlossenes Netzwerk für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT zu schließen. Abbildung 2 zeigt, dass dies nicht der Fall ist. Ein indirekter Vergleich auf Basis von RCT gegenüber DTIC (und damit auch nicht gegenüber Vemurafenib, s. Modul 4.3.2.1 für die entsprechende Informationsbeschaffung) kann nicht durchgeführt werden. Die Studien CA184-007 und CA184-078 werden nicht in den resultierenden Studienpool übernommen, da Patienten ausschließlich mit Ipilimumab10mg/kg behandelt wurden.

Abbildung 2: Netzwerkdarstellung für einen Indirekten Vergleich vs. DTIC

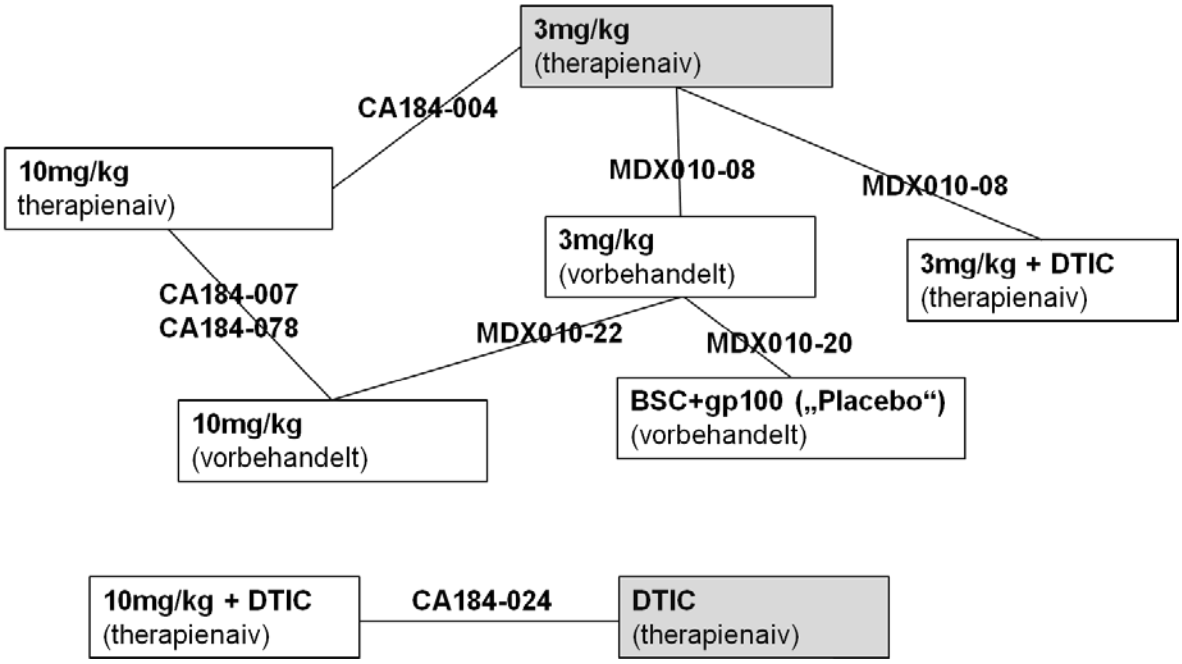


Tabelle 4-14: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schritt 3 der Informationsbeschaffung

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
NCT00050102 (MDX010-08)	ja	ja	nein	ja (42)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102?term=NCT00050102&rank=1] (93) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050102] (94)	ja (43)
NCT00261365 (CA184-004 2005-002126-64)	ja	ja	nein	ja (29)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365?term=NCT00261365&rank=1] (77) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00261365] (78) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002126-64] (79)	ja (37)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT00495066 (CA184-045)	ja[1]	ja	nein	ja 2 Interimsanalysen (57)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495066?term=NCT00495066&rank=1] (89) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.t/trial-al-search/Trial.aspx?TrialID=NCT00495066] (90)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

1: Zulassungsrelevant war eine Interimsanalyse vom 26.12.2012, die die Patienten umfasst, die mit 10mg/kg behandelt wurden..

Es werden drei Studien gefunden, die Ipilimumab potenziell im hinzukommenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Studie CA184-045 wird ausgeschlossen, da laut Protokoll nur vorbehandelte Patienten eingeschlossen werden. Da keine Angaben zur Art der Vorbehandlung erhoben werden, kann keine Subgruppe chemotherapienaiver Patienten extrahiert werden kann (57).

Zusammenfassender Überblick über den resultierenden Studienpool:

Der resultierende Studienpool bildet die beste,verfügbare Evidenz für den H2hH ab: Aus den verwendeten Suchstrategien wurden sechs Studien (CA184-004, CA184-022, CA184-332, CA184-338, MDX010-08 und MDX010-20) extrahiert, in denen erwachsene Patienten mit chemotherapienaiven fortgeschrittenen Melanom mit Ipilimumab (Monotherapie) in der Dosierung 3mg/kg im Induktionsregime für mindestens vier Infusionen behandelt wurden und für die B-MS intern patientenindividuelle Daten vorliegen.

Für die retrospektiven Studien 332 und 338 wird dazu der zulassungsrelevante, vorliegende Interimsreport (Mai 2013) herangezogen. Die aus diesen Studien eingeschlossenen Patienten werden für H2hH zusammengefasst.

Ferner wird die Studie CA184-024 in den Studienpool eingeschlossen, deren DTIC-Arm (Monotherapie) als DTIC-Arm im historischen Vergleich verwendet wird (im folgenden DTIC-Arm).

Tabelle 4-15: Studienpool – Zusammenfassender Überblick des resultierenden Studienpools

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Studien mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet (chemotherapienaive)						
CA184-004	ja	ja	nein	ja (29)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365?term=NCT00261365&rank=1] (77) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00261365] (78) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002126-64] (79)	ja (37)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CA184-022	Ja	ja	nein	ja (38)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289640?term=NCT00289640&rank=1] (83) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289640] (85) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-003265-16] (84)	ja (39)
CA184-332	ja	ja	ja	ja (40) 2 Interimsanalysen (# CA184-332 Referenz)	nein	
CA184-338	ja	ja	ja	ja (41) 2 Interimsanalysen (# CA184-338 Referenz)	nein	

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
MDX010-08	ja	ja	nein	ja (42)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102?term=NCT00050102&rank=1] (93) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050102] (94)	ja (43)
MDX010-20	ja	ja	nein	ja (34)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094653?term=NCT00094653&rank=1] (95) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00094653] (96) EU Clinical Trials Register [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-005059-32] (97)	ja (44), (45), (46), (47), (48)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studie mit der zweckmäßige Vergleichstherapie DTIC (patientenindividuelle Daten vorliegend)						
CA184-024	ja	ja	nein	ja (55)	ja clinicaltrials.gov [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155?term=NCT00324155&rank=1] (87) ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ [http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00324155] (86)	ja (56)
Studie mit der zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib (patientenindividuelle Daten vorliegend)						
Ohne Ergebnis	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 *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.*

Die Recherchen wurden im November 2013 durchgeführt, für Details zur bibliograpischen Recherche s. Anhang 4-A und zur Studienregisterrecherche s. Anhang 4-B.

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

In diesem Abschnitt werden die Charakteristika der einzelnen Studien zunächst separat dargestellt. Die in den historischen Vergleich eingehende Studienpopulation wird kommentiert und, wo möglich, separat ausgewiesen. In der sich anschließenden Zusammenfassung werden die Charakteristika der Studienarme des historischen Vergleichs dargestellt und diskutiert.

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für den historischen Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen** (Zahl der randomisierten Patienten)	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CA184-004	RCT, doppelblind, 1:1 randomisierte, multizentrische Studie mit zwei Gruppen, parallel	Chemotherapienaive Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV, stratifiziert nach voraus-gegangener Immuntherapie (ja/nein)	3 mg/kg IPI (N=40)[a] 10 mg/kg IPI (N=42)	Screening: bis zu 28 Tage vor Behandlungs-beginn Induktionsphase: Woche 1 bis 10 (q 3 wk, insgesamt 4 Dosen) Erhaltungsphase: Woche 24 bis 48+ (q 12 wk bis Studienende) Follow-up für alle Patienten mit Krankheits-progression in der Induktions- oder Erhaltungsphase, die die Kriterien für eine Re-Induktionsphase nicht erfüllen oder nicht an der Studie CA18425 teilnehmen	14 Studienzentren in 7 Ländern Studien-initiierung: 16. November 2005 Randomisierungvon Januar 2006 bis Mai 2007 Stichtag für das Studienende: 30. Oktober 2007	Primärer Endpunkt: Identifizierung von Kandidatenmarkern, die prädiktiv sein können für eine Response oder eine schwerwiegende Toxizität im Zusammenhang mit der Behandlung mit IPI Zentrale sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), Rate des besten Gesamtansprechens (BORR) gemäß der Definition der modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO), Sicherheit/Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), mit dem Immunsystem in Verbindung stehende UEs (irUE), klinische Labormesswerte, Elektrokardiogramm (EKG), Vitalparameter und körperliche Untersuchungen
CA184-022	RCT, doppelblind, 1:1:1 randomisierte, multizentrische Studie mit drei Gruppen, parallel	Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder im Stadium IV	0,3 mg/kg IPI (N=73) 3 mg/kg IPI (N=72)[a] 10 mg/kg IPI	Screening: bis zu 28 Tage vor Behandlungs-beginn Induktionsphase: Woche 1 bis 10 (q 3 wk, insgesamt 4 Dosen) Erhaltungsphase: Woche 24 bis 48+	66 Studienzentren in 13 Ländern Studien-initiierung: 6. April 2006 Stichtag für die Bewertung des primären Endpunkts: 12. November 2007	Primärer Endpunkt: BORR Sekundäre Endpunkte: Dosis-Wirkungs-Beziehung basierend auf der BORR, OS, progressionsfreies Überleben (PFS),

			(N=72)	(q 12 wk bis Studienende) Follow-up für alle Patienten mit Krankheits-progression, die die Kriterien für eine Re-Induktionsphase nicht erfüllen oder nicht an der Studie CA18425 teilnehmen	Stichtag für das letzte Update des Überlebens-Follow-ups: 15. März 2009	Krankheitskontrollrate (DCR), Zeit bis zur Response und Dauer der Response, Sicherheit/Verträglichkeit: UEs, SUEs, irUEs, Todesfälle, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, klinische Labortests, Exposition gegenüber der Studientherapie, HRQoL (EORTC QLQ-C30)
CA184-024	RCT, doppelblind, randomisierte, multizentrische Studie mit zwei Gruppen, parallel	Patienten mit unbehandeltem und nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV	10 mg/kg IPI + DTIC (N=250) Pl + DTIC (N=252)[b]	Screening: bis zu 28 Tage vor Behandlungs-beginn Induktionsphase: Woche 1 bis 10 (q 3 wk, insgesamt 4 Dosen), DTIC nur in der Induktionsphase verabreicht Erhaltungsphase Woche 24 bis 48+ (q 12 wk bis Studienende) Follow-up für alle Patienten mit Krankheitsprogression oder nach Wunsch der Studienbeendigung während der Induktions- oder Erhaltungsphase	111 Studienzentren in Afrika, Australien, Europa, Nordamerika, Südamerika Studieninitiierung: 8. August 2006 Stichtag für das Studienende: 7. Februar 2011	Primärer Endpunkt: OS Sekundäre Endpunkte: Überlebensraten (1, 1,5, 2 Jahre und post-hoc 3 Jahre), PFS, DCR, BORR, Zeit bis zur Response, Dauer der Response, Sicherheit/Verträglichkeit: UEs, SUEs, irUEs, immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUEs), Todesfälle u.a., HRQoL (EORTC QLQ-C30)
MDX010-08	RCT, open-label, 1:1 randomisierte, multizentrische Studie mit zwei Gruppen, parallel	Patienten mit nicht resezierbarem, metastasiertem Melanom ohne vorausgegangene Chemo-	3 mg/kg IPI (N=40)[a] 3 mg/kg IPI + DTIC (N=36),	Screening: bis zu 28 Tage vor Behandlungs-beginn Anfangszyklus für	12 Studienzentren in den USA Studieninitiierung 25. September 2002 Stichtag für das	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) Sekundäre Endpunkte: PFS, Dauer des Ansprechens, Zeit bis

		therapie	hierunter: Cross-over-Gruppe (N=13) mit Kombinations-therapie 3 mg IPI + DTIC	beide Behandlungsgruppen: q 28 d, insgesamt 4 Dosen) Crossover-Zyklus für Patienten mit IPI-Monotherapie bei Krankheitsprogression: Kombinations-therapie siehe Cross-over-Gruppe Follow-up alle 28 Tage für drei Besuche, danach alle drei Monate bis zum 25. Monat	Studienende: 18. August 2005 Studienende laut CSR: 6. März 2008	zum Ansprechen, Dauer der stabilen Erkrankung (SD), Sicherheit/Verträglichkeit: mit der Behandlung in Verbindung stehende UEs, SUEs, irUEs, klinische Labortests, Vitalparameter, Bestimmung der Immunogenität, körperliche Untersuchungen, EKG, Thoraxaufnahmen, Karnofsky-Performance-Status
MDX010-20	RCT, doppelblind, 3:1:1 randomisierte, multizentrische Studie mit drei Gruppen, parallel	Vorbehandelte Patienten mit Melanom in nicht resezierbarem Stadium III oder IV	3 mg/kg IPI +gp100 (N=403) 3 mg/kg IPI +Pl (N=137)[a] Pl+gp100 (N=136)	Eine Screeninguntersuchung Induktionsphase: q 3 wk, insgesamt 4 Dosen Follow-up-Phase: Nach Abschluss der Induktionsphase Follow-up bezüglich Ansprechen, Überleben und Sicherheit	125 Studienzentren in 15 Ländern in Nordamerika, Südamerika, Europa und Afrika[2] Studien-initiierung 27. September 2004 Patientenauf-nahme und Randomisierung vom 27. September 2004 bis 24. Juli 2008 Stichtag für das Studienende: 19. Juni 2009	Primärer Endpunkt: OS Sekundäre Endpunkte: Weitere Untersuchungen des OS, BORR, DCR, PFS, Dauer der Response, und Zeit bis zur Progression, Sicherheit/Verträglichkeit: UE, SUE, irUEs, Todesfälle, Vitalparameter, klinische Labormesswerte, Messwerte der körperlichen Untersuchungen und anderer diagnostischer Tests), HRQoL (EORTC QLQ-C30)
CA184-332	Retrospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungs-studie	Patienten mit zuvor unbehandeltem, nicht resezierbarem, metastasiertem Melanom im Stadi-	N=61	4 Jahre insgesamt (mit jährlichem Follow-up) Rekrutierungs-zeitraum der vorlie-	USA Erste Interimanalyse (vom 6.5.2013) mit Patienten, welche die erste Be-	Endpunkte: Beschreibung der demografischen und klinischen Charakteristika erwachsener Patienten, UEs, Behandlungsinformationen,

	im „Community Setting“ (Review von Patientenakten)	um III oder IV, welche IPI als First-Line-Therapie (3 mg/kg) erhalten Rekrutierung von Patienten über US Oncology iKnow-Med Datenbank		genden Daten: 1. April 2011 bis 30. September 2012	handlung mit IPI bis 31. Dezember 2011 erhalten haben (d.h. mindestens 1 Jahr Behandlung sichergestellt)	OS, bestes objektives Ansprechen (BOR), Zeit vom Start der Behandlung bis zur Progression, Dokumentation der Progression, Zeitpunkt des Todes und Ursache, Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen, Explorative Outcomes: Longitudinales Profil des ECOG-Performance-Status, Schmerzscore, Arbeitsstatus
CA184-338	Retrospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (Review von Patientenakten)	Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom im Stadium III oder IV, welche IPI als First-Line-Therapie (3 mg/kg) erhalten Rekrutierung aller mit IPI behandelten Patienten über die Studienzentren	N=120	4 Jahre insgesamt (mit jährlichem Follow-up) Rekrutierungszeitraum der vorliegenden Daten: 1. April 2011 bis 30. September 2012	USA Erste Interimanalyse (vom 8.5.2013) mit Patienten, welche die erste Behandlung mit IPI bis 9. März 2012 erhalten haben (d.h. mindestens 1 Jahr Behandlung sichergestellt)	Endpunkte: Beschreibung der demografischen und klinischen Charakteristika erwachsener Patienten, UEs, SUEs, irUEs, Behandlungsinformationen, OS, bestes objektives Ansprechen (BOR), Zeit vom Start der Behandlung bis zur Progression, Dokumentation der Progression, Zeitpunkt des Todes und Ursache, Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen, Explorative Outcomes: Longitudinales Profil des ECOG-Performance-Status, Schmerzscore, Arbeitsstatus,

BOR= bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response), BORR= Rate des besten Gesamtansprechens (Best Overall Response Rate), CSR= Clinical Study Report, DCR= Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate), DTIC= Dacarbazin, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EKG= Elektrokardiogramm, gp100= Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), HRQoL= gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life), IPI= Ipilimumab, imUE= immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis, irUE= im Zusammenhang mit dem Immunsystem stehendes unerwünschtes Ereignis, i.v.= intravenös, kg= Kilogramm, mg= Milligramm, N= Anzahl, ORR= Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate), OS= Gesamtüberleben (Overall Survival), PFS= progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), Pl= Placebo, q x d= alle x Tage eine Dosis, q x wk= alle x Wochen eine Dosis, RCT= randomisierte kontrollierte Studie, SD= stabile Erkrankung (Stable Disease), SUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE= unerwünschtes Ereignis

1: Vor Entblindung der Studie wurde der originale primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben nach Diskussion und Genehmigung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) abgeändert in Gesamtüberleben.

2 : Die Studie fand in folgenden Ländern statt : USA, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Brasilien, Niederlande, Canada, Belgien, Südafrika, Schweiz, Argentinien, Chile, Ungarn, Australien, Luxemburg (in Australien und Luxemburg wurden nur Patienten gescreent, nicht aber randomisiert, sodass die ITT-Population aus 13 Ländern stammt).

a: In diesem Studienarm erhielten (zumindest einzelne) chemotherapienaive Patienten protokollgerecht Ipilimumab (Monotherapie/ Induktionsregime) 3mg/kg; diese werden im Folgenden in den H2hH eingeschlossen.
b: Dieser Studienarm wird als DTIC Arm für den H2hH herangezogen.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den historischen Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vergleichsgruppen		
	3 mg/kg IPI[a]	**10 mg/kg IPI**	
CA184-004[1]	3 mg/kg IPI als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime und q 12 wk in der Erhaltungsphase	10 mg/kg IPI als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime und q 12 wk in der Erhaltungsphase	
	0,3 mg/kg IPI	**3 mg/kg IPI[a]**	**10 mg/kg IPI**
CA184-022[1]	IPI 0,3 mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime und q 12 wk in der Erhaltungsphase	IPI 3 mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime und q 12 wk in der Erhaltungsphase	IPI 10 mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime und q 12 wk in der Erhaltungsphase
	10 mg/kg IPI+DTIC	**Pl+DTIC[b]**	
CA 184-024[2]	10 mg/kg IPI als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk, bis zu vier Infusionen im Induktionsregime und q 12 wk in der Erhaltungsphase 850 mg/m^2 DTIC als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion q 3 wk, bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, keine Verabreichung von DTIC in der Erhaltungsphase	10 mg/kg Pl als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk, bis zu vier Infusionen im Induktionsregime und q 12 wk in der Erhaltungsphase 850 mg/m^2 DTIC als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion q 3 wk, bis zu vier Infusionen im Induktionsregime, keine Verabreichung von DTIC in der Erhaltungsphase	
	3 mg/kg IPI+DTIC	**3 mg/kg IPI[a]**	
MDX010-08[3]	3 mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion q 28 d bis zu vier Infusionen im Induktionsregime DTIC 250 mg/m^2 als intravenöse Infusion q 28 s über fünf konsekutive Tage im Induktionsregime bis maximal sechs Zyklen	3 mg/kg IPI als 90-minütige intravenöse Infusion q 28 d bis zu vier Infusionen im Induktionsregime Option der Kombinationstherapie (s.o.) im Cross-over-Zyklus für Patienten mit IPI-Monotherapie	

Studie	Vergleichsgruppen		
	3 mg/kg IPI+gp100	**3 mg/kg IPI+Pl[a]**	**Pl+gp100**
MDX010-20[4]	3 mg/kg IPI als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime gp100-Vakzinierung[5]: subkutane Injektion von 2 Peptiden gp100 à 2 mg q 3 wk bis zu vier Injektionen im Induktionsregime	3 mg/kg IPI als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime gp100-Placebo[6:] subkutane Injektion q 3 wk bis zu vier Injektionen im Induktionsregime	3 mg/kg IPI-Pl als 90-minütige intravenöse Infusion q 3 wk bis zu vier Infusionen im Induktionsregime gp100-Vakzinierung[5]: subkutane Injektion von 2 Peptiden gp100 à 2 mg q 3 wk bis zu vier Injektionen im Induktionsregime
	IPI 3 mg/kg[a]		
CA184-332	Einschlusskriterium der retrospektiven Beobachtungsstudie war die Behandlung mit IPI 3mg/kg (erste Interimsanalyse vorliegend)		
	IPI 3 mg/kg[a]		
CA184-338	Einschlusskriterium der retrospektiven Beobachtungsstudie war die Behandlung mit IPI 3mg/kg (erste Interimsanalyse vorliegend)		

DTIC= Dacarbazin, IPI= Ipilimumab, Pl= Placebo, q x d= alle x Tage, q x wk=alle x Wochen

1: Das Induktionsregime umfasste Infusionen der Studienmedikation q 3 wk (Woche 1 bis 10). Wenn keine Krankheitsprogression bis Woche 24 auftrat und die Behandlung fortgesetzt werden konnte, wurde IPI q 12 wk (bis Woche 48+) verabreicht.

2: Das Induktionsregime umfasste Infusionen der Studienmedikation q 3 wk (Woche 1 bis 10). Wo immer es möglich war, erfolgte die DTIC-Infusion am selben Tag wie die IPI-Infusion/Placebo-Infusion. Wenn keine Krankheitsprogression bis Woche 24 auftrat und die Behandlung fortgesetzt werden konnte, wurde IPI q 12 wk verabreicht.

3: Das Induktionsregime umfasste Infusionen der Studienmedikation q 28 d (+3/-4 Tage) für Patienten in beiden Therapiearmen. Für Patienten im Behandlungsarm mit der Kombinationstherapie wurden zusätzlich DTIC-Infusionen an fünf aufeinander folgenden Tagen bis zur Intoleranz, Krankheitsprogress oder für maximal sechs Zyklen verabreicht. Wenn die Patienten des Monotherapiearms nach der Induktionsphase einen Krankheitsprogress berichteten, konnten sie für eine Cross-over-Phase in den Kombinationstherapiearm 3 mg/kg IPI (für vier Dosen) plus DTIC wechseln.

4: MDX010-020 Das Induktionsregime umfasste Infusionen der Studienmedikation q 3 wk. Bei Krankheitsprogress, konnten Patienten, die die Studienmedikation gut vertrugen, im Falle einer stabilen Erkrankung ≥3Monate seit Woche 12 oder nach initialem, objektivem Ansprechen (PR oder CR) während des Induktionsregimes eine oder mehrere Re-Induktionstherapien in analoger Intervention erhalten.

5: Die gp100-Vakzinierung bestand aus Peptid A, einem Peptid der Sequenz YLEPGPVTV (gp100:280-288 [288V]) und Peptide B, einem Peptid der Sequenz IMDQVPFSV (gp100:209-217[210M]). Jedes der Peptide wurde mit Montanide ISA-51 zubereitet. Eine Injektion mit gp100 bestand aus der Injektion von jeweils 1 mg Peptid A sowie Peptid B und wurde unmittelbar nach der Infusion mit IPI bzw. IPI-Placebo injiziert.

6: Das gp100-Placebo bestand aus steriler Kochsalzlösung (0,9 %).

a: In diesem Studienarm erhielten (zumindest einzelne) chemotherapie-naive Patienten protokollgerecht Ipilimumab (Monotherapie/ Induktionsregime) 3mg/kg; diese werden im Folgenden in den H2hH eingeschlossen.

b: Dieser Studienarm wird für den H2hH als DTIC Vergöeich herangezogen.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie CA 184004, Population „All randomized subjects“)

Charakteristika	**3 mg/kg IPI N=40**	**10 mg/kg IPI N=42**	**Gesamt N=82**	**Eingeschlossene Population[5] N=17**
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung („All randomized subjects“[1])				
Alter (in Jahren):				
MW (SD)	53,9 (13,72)	56,2 (15,35)	55,0 (14,54)	55.35 (15.62)
Alter nach Kategorie (N (%))				
< 65 Jahre	31 (77,5)	29 (69,0)	60 (73,2)	11 (64,71)
≥ 65 Jahre	9 (22,5)	13 (31,0)	22 (26,8)	6 (35,29)
Geschlecht (N (%))				
Männer	28 (70,0)	24 (57,1)	52 (63,4)	11 (64,71)
Frauen	12 (30,0)	18 (42,9)	30 (36,6)	6 (35,29)
Ethnische Herkunft (N (%))				
Weiß	39 (97,5)	41 (97,6)	80 (97,6)	17 (100)
Schwarz/Amerikaner mit afrikanischer Herkunft	0	1 (2,4)	1 (1,2)	0
Asiatisch	1 (2,5)	0	1 (1,2)	0
M-Stadium (N (%))				
M0	0	2 (4,8)	2 (2,4)	0
M1a	12 (30,0)	9 (21,4)	21 (25,6)	5 (29,41)
M1b	6 (15,0)	3 (7,1)	9 (11,0)	2 (11,76)
M1c	22 (55,0)	28 (66,7)	50 (61,0)	10 (58,82)
Tumorstadium (N (%))				
III	1 (2,5)	2 (4,8)	3 (3,7)	0
IV	39 (97,5)	40 (95,2)	79 (96,3)	17 (100)
ECOG-Performance Status (N (%))				
0	25 (62,5)	27 (64,3)	52 (63,4)	13 (76,47)
1	15 (37,5)	15 (35,7)	30 (36,6)	4 (23,53)
2+	0	0	0	0
Keine Angabe	0	0	0	0
Hirnmetastasen (N (%))[2]				
Abwesend	40 (100)	42 (100)	82 (100)	17 (100)
Vorliegend	0	0	0	0
Keine Angabe	0	0	0	0
BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (N (%))[3]				
Negativ	17 (42,5)	23 (57,5)	40 (48,8)	9 (52,9)
Positiv	23 (57,5)	17 (42.5)	40 (48,8)	8 (47,1)
Keine Angabe	0	0	2 (2,4)	0

Charakteristika	**3 mg/kg IPI N=40**	**10 mg/kg IPI N=42**	**Gesamt N=82**	**Eingeschlossene Population[5] N=17**
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung („All randomized subjects“[1])				
LDH (N (%))[4]				
Erhöht	25 (62,5)	31 (73,8)	56 (68,3)	6 (35,29)
Normal	k.A.	k.A.	k.A.	11 (64,71)
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
> ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
≤ ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
2 x ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
≤ 2 x ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI= Ipilimumab, k.A.= keine Angabe, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, mg= Milligramm, M-Stadium= Metastasestadium, MW= Mittelwert, N= Anzahl, Pl= Placebo, SD= Standardabweichung (Standard Deviation), ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

1: Die Population aller randomisierter Patienten heißt in dieser Studie „All randomized subjects“

2: Unbehandelte, aktive Hirnmetastasen werden in der Studie CA184-004 als Ausschlusskriterium aufgeführt; es werden keine Patienten mit Hirnmetastasen im klinischen Studienbericht berichtet. Daher wird angenommen, dass kein Patient Hirnmetastasen bei Studieneinschluss hatte.

3: Dieses Charakteristikum wurde in Studie CA184-004 erhoben und kann retrospektiv nicht erfasst werden (28) .

4: Dies ist die zum Zeitpunkt Baseline festgestellte Lactatdehydrogenase.

5:Hierbei handelt es sich um therapienaiven Patienten, die als Studienmedikation Ipilimumab (Monotherapie/ Induktionsregime) 3 mg/kg erhielten (58); sie werden daher im Folgenden in den H2hH Vergleich eingeschlossen.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie CA184-022, Population „All randomized“)

Charakteristika	**0,3 mg/kg IPI N=73**	**3,0 mg/kg IPI N=72**	**10 mg/kg IPI N=72**	**Gesamt N=217**	**Eingeschlossene Population[4] N=8**
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung („All randomized“)					
Alter (in Jahren):					
MW (SD)	57,0 (14,46)	58,6 (11,57)	56,0 (14,48)	57,2 (13,56)	60,37 (10,24)
Alter nach Kategorie (N (%))					
< 65 Jahre	47 (64,4)	45 (62,5)	46 (63,9)	138 (63,6)	6 (75)
≥ 65 Jahre	26 (35,6)	27 (37,5)	26 (36,1)	79 (36,4)	2 (25)
Geschlecht (N (%))					
Männer	52 (71,2)	48 (66,7)	44 (61,1)	144 (66,4)	5 (62,50)
Frauen	21 (28,8)	24 (33,3)	28 (38,9)	73 (33,6)	3 (37,50)
Ethnische Herkunft (N (%))					
Weiß	72 (98,6)	72 (100,0)	70 (97,2)	214 (98,6)	8 (100)
Schwarz/Amerikaner mit afrikanischer Herkunft	0	0	1 (1,4)	1 (0,5)	0
Andere: Gemischte Abstammung – Kaukasisch und afrikanisch	1 (1,4)	0	1 (1,4)	2 (0,9)	0
M-Stadium (N (%))					
M0	5 (6,8)	4 (5,6)	3 (4,2)	12 (5,5)	0
M1a	10 (13,7)	11 (15,3)	17 (23,6)	38 (17,5)	4 (50)
M1b	13 (17,8)	21 (29,2)	15 (20,8)	49 (22,6)	3 (37,50)
M1c	45 (61,6)	36 (50,0)	37 (51,4)	118 (54,4)	1 (12,50)
Tumorstadium (N (%))					
III	3 (4,1)	4 (5,6)	4 (5,6)	11 (5,1)	0
IV	70 (95,9)	68 (94,4)	68 (94,4)	206 (94,9)	8 (100)
ECOG-Performance Status (N (%))					
0	46 (63,0)	44 (61,1)	41 (56,9)	131 (60,4)	6 (75)
1	26 (35,6)	28 (38,9)	31 (43,1)	85 (39,2)	2 (25)
2+	1 (1,4)	0	0	1 (0,5)	0
Keine Angabe	0	0	0	0	0
Hirnmetastasen (N (%))[1]					
Abwesend	73(100)	72 (100)	72 (100)	217 (100)	8 (100)
Vorliegend					
Keine Angabe					

Charakteristika	**0,3 mg/kg IPI N=73**	**3,0 mg/kg IPI N=72**	**10 mg/kg IPI N=72**	**Gesamt N=217**	**Eingeschlossene Population[4] N=8**
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung („All randomized“)					
BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (N (%))[2]					
Negativ	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Positiv	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
LDH (N (%))[3]					
Erhöht[a]	24 (53,3)[b]	17 (47,2)[c]	28 (75,7)[d]	k.A.	2 (25)
Normal	21 (46,7)[b]	19 (52,8)[c]	9 (24,3)[d]	k.A.	6 (75)
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
> ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
≤ ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
2 x ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
≤ 2 x ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI= Ipilimumab, k.A.= keine Angabe, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, mg= Milligramm, M-Stadium= Metastasestadium, MW= Mittelwert, N= Anzahl, SD= Standardabweichung (Standard Deviation), ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

1: Hirnmetastasen werden in Studie CA184-022 als Ausschlusskriterium aufgeführt; im CSR (S. 134) gelistete „lesions“ (1 Patient im Studienarm IPI 0,3mg/kg) mit Lokalisation Hirn sind nach Studieneinschluss identifiziert worden. Es wird angenommen, dass zu Studienbeginn kein Patient Hirnmetastasen hatte.

2: Dieses Charakteristikum wurde in Studie CA184-022 nicht erhoben und kann retrospektiv nicht erfasst werden (28).

3: Dies ist die zum Zeitpunkt Baseline festgestellte Lactatdehydrogenase bei allen Patienten im Metastasestadium M1c.

4: Hierbei handelt es sich um therapienaiven Patienten, die als Studienmedikation Ipilimumab (Monotherapie/ Induktionsregime) 3 mg/kg erhielten (58) ; sie werden daher im Folgenden in den H2hH eingeschlossen.

a: Die Kategorie erhöht wird definiert als>obere Normgrenze (>Upper Limit of Normal).

b: Die Prozentangaben beziehen sich auf N= 45 Patienten im Metastasestadium M1c.

c: Die Prozentangaben beziehen sich auf N= 36 Patienten im Metastasestadium M1c.

d: Die Prozentangaben beziehen sich auf N= 37 Patienten im Metastasestadium M1c.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie CA184-024, ITT Population)

Charakteristika	**10 mg/kg IPI + DTIC N=250**	**Pl + DTIC[5] N=252**	**Gesamt N=502**
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung (ITT-Population[1])			
Alter (in Jahren):			
MW (SD)	57,5 (13,51)	56,4 (13,71)	57,0 (13,61)
Alter nach Kategorie (N (%))			
< 65 Jahre	165 (66,0)	177 (70,2)	342 (68,1)
≥ 65 Jahre	85 (34,0)	75 (29,8)	160 (31,9)
Geschlecht (N (%))			
Männer	152 (60,8)	149 (59,1)	301 (60,0)
Frauen	98 (39,2)	103 (40,9)	201 (40,0)
Ethnische Herkunft (N (%))			
Weiß	249 (99,6)	251 (99,6)	500 (99,6)
Schwarz/Amerikaner mit afrikanischer Herkunft	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Nativer Hawaiianer/andere Inselbewohner des Pazifiks	0	1 (0,4)	1 (0,2)
M-Stadium (N (%))			
M0	6 (2,4)	8 (3,2)	14 (2,8)
M1a	37 (14,8)	43 (17,1)	80 (15,9)
M1b	64 (25,6)	62 (24,6)	126 (25,1)
M1c	143 (57,2)	139 (55,2)	282 (56,2)
Tumorstadium (N (%))			
III	6 (2,4)	12 (4,8)	18 (3,6)
IV	244 (97,6)	240 (95,2)	484 (96,4)
ECOG-Performance Status (N (%))			
0	177 (70,8)	179 (71,0)	356 (70,9)
1	73 (29,2)	73 (29,0)	146 (29,1)
2+	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.
Hirnmetastasen (N (%))[2]			
Abwesend	250 (100)	252 (100)	502 (100)
Vorliegend			
Keine Angabe			
BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (N (%))[3]			
Negativ	k.A.	k.A.	k.A.
Positiv	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.

Charakteristika	**10 mg/kg IPI + DTIC N=250**	**Pl + DTIC[5] N=252**	**Gesamt N=502**
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung (ITT-Population[1])			
LDH (N (%))[4]			
Erhöht	k.A.	k.A.	k.A.
Normal	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.
> ULN	93 (37,2)	110 (43,7)	203 (40,4)
≤ ULN	157 (62,8)	140 (55,6)	297 (59,2)
Keine Angabe	0	2 (0,8)	2 (0,4)
2 x ULN	34 (13,6)	35 (13,9)	69 (13,7)
≤ 2 x ULN	216 (86,4)	215 (85,3)	431 (85,9)
Keine Angabe	0	2 (0,8)	2 (0,4)

DTIC= Dacarbazin, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI= Ipilimumab, ITT= Intention to treat, k.A.= keine Angabe, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, mg= Milligramm, M-Stadium= Metastasestadium, MW= Mittelwert, N= Anzahl, Pl= Placebo, SD= Standardabweichung (Standard Deviation), ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

1: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten („all randomized population“).

2: Hirnmetastasen werden in Studie CA184-024 als Ausschlusskriterium aufgeführt; im CSR (S. 280) gelistete „lesions“ (fünf Patient im Kombinationsarm IPI+DTIC und drei Patienten im Kontrollarm DTIC) mit Lokalisation Hirn sind nach Studieneinschluss identifiziert worden. Es wird angenommen, dass zu Studienbeginn kein Patient klinisch nachweisbare Hirnmetastasen hatte hatte.

3: Dieses Charakteristikum wurde in Studie CA184-024 nicht erhoben und kann retrospektiv nicht erfasst werden (28).

4: Dies ist die zum Zeitpunkt Baseline festgestellte Lactatdehydrogenase.

5: Bei diesem Studienarm handelt es sich um den in den H2hH eingeschlossenen Kontrollarm mit DTIC.

Tabelle 4-21: Charakteristika der Studienpopulation (nicht-interventionelle Beobachtungsstudie CA184-332, erste Interimsanalyse vom 06.05.2013)

Charakteristika	**3 mg/kg IPI[4] N=61**
Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn (Baseline)	
Alter (in Jahren):	
MW (SD)	64 (14,0)
Alter nach Kategorie (N (%))	
< 65 Jahre	26 (42,6)
≥ 65 Jahre	35 (57,4)
Geschlecht (N (%))	
Männer	40 (65,6)
Frauen	21 (34,4)
Ethnische Herkunft (N (%))	
Weiß	39 (63,9)
Schwarz	k.A.
Asiatisch	1 (1,6)
Keine Angabe	21 (34,4)
M-Stadium (N (%))	
M0	0
M1[1]	2 (3,3)
M1a	18 (29,5)
M1b	23 (37,7)
M1c	18 (29,5)
Tumorstadium (N (%))	
III	k.A.
IV	k.A.
ECOG-Performance Status (N (%))	
0	39 (63,9)
1	16 (26,2)
2+[a]	3 (4,9)
Keine Angabe	3 (4,9)
Hirnmetastasen (N (%))[2]	
Abwesend	41 (67,2)
Vorliegend	20 (32,8)
Keine Angabe	0
BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (N (%))	
Negativ	31 (50,8)
Positiv	8 (13,1)
Keine Angabe	22 (36,1)

Charakteristika	**3 mg/kg IPI[4] N=61**
Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn (Baseline)	
LDH (N (%))[3]	
Erhöht[b]	18 (29,5)
Normal	27 (44,3)
Keine Angabe	16 (26,2)
> ULN	k.A.
≤ ULN	k.A.
Keine Angabe	k.A.
2 x ULN	k.A.
≤ 2 x ULN	k.A.
Keine Angabe	k.A.

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI= Ipilimumab, k.A.= keine Angabe, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, mg= Milligramm, M-Stadium= Metastasestadium, MW= Mittelwert, N= Anzahl, SD= Standardabweichung (Standard Deviation), ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

1: Zwei der Patienten wurden zunächst ohne genauere Beschreibung in das Metastasierungsstadium M1 einklassifiziert. Nach der Datenbanksperre erklärte der Untersucher, dass diese Patienten in das Stadium M1a einzustufen sind.

2: Dies sind die zum Zeitpunkt der Initiierung von Ipilimumab erhobenen Hirnmetastasen.

3: Dies ist die zum Zeitpunkt der Diagnose eines fortgeschrittenen Melanoms festgestellte Lactatdehydrogenase.

4. In diese Beobachtungsstudie haben therapienaive Patienten Ipilimumab (Monotherapie/Induktionsregime) 3 mg/kg halten; sie wird daher im Folgenden in den H2hH eingeschlossen.

a: Hier wurden für die Kategorie 2+ alle Werte≥2 zusammengefasst.

b: Die Kategorie erhöht wird definiert als > obere Grenze des Normalwerts.

Tabelle 4-22: Charakteristika der Studienpopulation (nicht-interventionelle Beobachtungsstudie CA184-338, erste Interimsanalyse vom 08.05.2013)

Charakteristika	**3 mg/kg IPI[4] N=120**
Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn (Baseline)	
Alter (in Jahren):	
MW (SD)	61,3 (14,08)
Alter nach Kategorie (N (%))	
< 65 Jahre	66 (55,0)
≥ 65 Jahre	54 (45,0)
Geschlecht (N (%))	
Männer	79 (65,8)
Frauen	41 (34,2)
Ethnische Herkunft (N (%))	
Weiß	115 (95,8)
Schwarz	3 (2,5)
Asiatisch	2 (1,7)
Keine Angabe	0
M-Stadium (N (%))	
M0	14 (11,7)
M1[1]	106 (88,3)
M1a	13 (10,8)
M1b	27 (22,5)
M1c	66 (55,0)
Tumorstadium (N (%))	
III	k.A.
IV	k.A.
ECOG-Performance Status (N (%))	
0	49 (40,8)
1	62 (51,7)
2+[a]	7 (5,8)
Keine Angabe	2 (1,7)
Hirnmetastasen (N (%))[2]	
Abwesend	111 (92,5)
Vorliegend	9 (7,5)
Keine Angabe	0
BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (N (%))	
Negativ	76 (63,3)
Positiv	21 (17,5)
Keine Angabe	23 (19,2)

Charakteristika	**3 mg/kg IPI[4] N=120**
Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn (Baseline)	
LDH (N (%))[3]	
Erhöht[b]	44 (36,7)
Normal	67 (55,8)
Keine Angabe	9 (7,5)
> ULN	k.A.
≤ ULN	k.A.
Keine Angabe	k.A.
2 x ULN	k.A.
≤ 2 x ULN	k.A.
Keine Angabe	k.A.

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI= Ipilimumab, k.A.= keine Angabe, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, mg= Milligramm, M-Stadium= Metastasestadium, MW= Mittelwert, N= Anzahl, SD= Standardabweichung (Standard Deviation), ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

1: Die unter M1 aufgeführte Anzahl an Patienten ist die Gesamtzahl an Patienten mit einem Melanom im Stadium M1.

2: Dies sind die Hirnmetastasen, die zum Zeitpunkt der Initiierung von Ipilimumab erhoben wurden.

3: Dies ist die vor Beginn der Einnahme von Ipilimumab festgestellte Lactatdehydrogenase.

4. In diese Beobachtungsstudie haben therapienaive Patienten Ipilimumab (Monotherapie/Induktionsregime) 3 mg/kg halten; sie wird daher im Folgenden in den H2hH eingeschlossen.

a: Hier stehen in der Kategorie 2+ alle Werte der Kategorie 2. Es sind keine Werte für höhere Einstufungen vorhanden.

b: Die Kategorie erhöht wird definiert als>obere Grenze des Normalwerts.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie MDX010-08, ITT Population)

Charakteristika	**3 mg/kg IPI[5] N=40**	**3 mg/kg IPI + DTIC N=36**	**Gesamt N=76**
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung (ITT-Population[1])			
Alter (in Jahren):			
MW (SD)	60,55 (13,89)	59,9 (14,22)	60,3 (13,96)
Alter nach Kategorie (N (%))			
< 65 Jahre	20 (50,0)	k.A.	k.A.
≥ 65 Jahre	20 (50,0)	k.A.	k.A.
Geschlecht (N (%))			
Männer	23 (57,5)	27 (75,0)	50 (65,8)
Frauen	17 (42,5)	9 (25,0)	26 (34,2)
Ethnische Herkunft (N (%))			
Kaukasisch	37 (92,5)	32 (88,9)	69 (90,8)
Schwarz	1 (2,5)	2 (5,6)	3 (4,0)
Hispanisch	2 (5,0)	2 (5,6)	4 (5,3)
M-Stadium (N (%))			
M0	0	1 (2,8)	1 (1,3)
M1a	8 (20,0)	6 (16,7)	14 (18,4)
M1b	9 (22,5)	12 (33,3)	21 (27,6)
M1c	23 (57,5)	17 (47,2)	40 (52,6)
Tumorstadium (N (%))			
III	0	1 (2,8)	1 (1,3)
IV	40 (100)	35 (97,2)	75 (98,7)
ECOG-Performance Status (N (%))			
0	17 (42,5)	k.A.	k.A.
1	20 (50,0)	k.A.	k.A.
2+	3 (7,5)	k.A.	k.A.
Keine Angabe	0	k.A.	k.A.
Hirnmetastasen (N (%))[2]			
Abwesend	40 (100)	36 (100)	76 (100)
Vorliegend	0	0	0
Keine Angabe	0	0	0
BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (N (%))[3]			
Negativ	k.A.	k.A.	k.A.
Positiv	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.

Charakteristika	**3 mg/kg IPI[5] N=40**	**3 mg/kg IPI + DTIC N=36**	**Gesamt N=76**
Charakteristika der Patienten bei Randomisierung (ITT-Population[1])			
LDH (N (%))[4]			
Erhöht	k.A.	k.A.	k.A.
Normal	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.
> ULN	10 (25,0)	8 (22,2)	18 (23,7)
≤ ULN	29 (72,5)	27 (75,0)	54 (71,1)
Keine Angabe	1 (2,5)	k.A.	k.A.
2 x ULN	k.A.	k.A.	k.A.
≤ 2 x ULN	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.

DTIC= Dacarbazin, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI= Ipilimumab, ITT= Intention to treat, k.A.= keine Angabe, kg= Kilogramm, LDH= Laktat-Dehydrogenase, mg= Milligramm, M-Stadium= Metastasestadium, MW= Mittelwert, N= Anzahl, SD= Standardabweichung (Standard Deviation), ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

1: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten.

2: Hirnmetastasen werden in der Studie MDX010-08 weder als Ausschlusskriterium aufgeführt noch im klinischen Studienbericht erfasst. Daher wird angenommen, dass kein Patient Hirnmetastasen bei Studieneinschluss hatte.

3: Dieses Charakteristikum wurde in Studie MDX010-08 nicht erhoben und kann retrospektiv nicht erfasst werden (28) .

4: Dies ist die zum Zeitpunkt Baseline festgestellte Lactatdehydrogenase.

5: In diesem Studienarm erhalten chemotherapie-naive Patienten die Studienmedikation Ipilimumab (Monotherapie/Induktionsregime) 3 mg/kg; `sie werden daher im Folgenden in H2hH eingeschlossen.

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen (eingeschlossene Studie MDX010-20 ITT Population)

Charakteristika	**IPI+gp100 N=403**	**IPI+Pl N=137**	**Pl+gp100 N=136**	**Gesamt N=676**	**Ein-geschlossene Population[4] N=13**
Charakteristika[0] der Patienten bei Randomisierung (ITT-Population[1])					
Alter (in Jahren):					
MW (SD)	55,6 (13,16)	56,8 (13,85)	57,4 (13,46)	56,2 (13,36)	48,61 (15,32)
Alter nach Kategorie (N (%))					
< 65 Jahre	291 (72,2)	95 (69,3)	94 (69,1)	480 (71,0)	11 (84,62)
≥ 65 Jahre	112 (27,8)	42 (30,7)	42 (30,9)	196 (29,0)	2 (15,38)
Geschlecht (N (%))					
Männer	247 (61,0)	81 (59,0)	73 (54,0)	401 (59,0)	8 (61,54)
Frauen	156 (39,0)	56 (41,0)	63 (46,0)	275 (41,0)	5 (38,46)
Ethnische Herkunft (N (%))					
Weiß	380 (94,3)	129 (94,2)	129 (94,9)	638 (94,4)	12 (92,31)
Schwarz	3 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	5 (0,7)	0
Hispanisch	18 (4,5)	7 (5,1)	5 (3,7)	30 (4,4)	1 (7,69)
Andere	2 (0,5)	0	1 (0,7)	3 (0,4)	0
M-Stadium (N (%))					
M0	5 (1,2)	1 (0,7)	4 (2,9)	10 (1,5)	0
M1a	37 (9,2)	14 (10,2)	11 (8,1)	62 (9,2)	1 (7,69)
M1b	76 (18,9)	22 (16,1)	23 (16,9)	121 (17,9)	2 (15,38)
M1c	285 (70,7)	100 (73,0)	98 (72,1)	483 (71,4)	10 (76,92)
Tumorstadium (N (%))					
III	7 (1,7)	1 (0,7)	4 (2,9)	12 (1,8)	k.A.
IV	396 (98,3)	136 (99,3)	132 (97,1)	664 (98,2)	k.A.
ECOG-Performance Status (N (%))					
0	236 (58,6)	79 (57,7)	72 (52,9)	387 (57,2)	9 (69,23)
1	167 (41,4)	58 (42,3)	63 (46,3)	288 (42,6)	4 (30,77)
2+	0	0	k.A.	k.A.	0
Keine Angabe	0	0	1 (0,7)	1 (0,1)	0
Hirnmetastasen (N (%))[2]					
Abwesend	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	13 (100)[3]
Vorliegend	2 (0,5)	k.A.	2 (0,5)	4 (0,6)	0
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0

Charakteristika	IPI+gp100 N=403	IPI+Pl N=137	Pl+gp100 N=136	Gesamt N=676	Eingeschlossene Population[4] N=13
Charakteristika[0] der Patienten bei Randomisierung (ITT-Population[1])					
BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (N (%))[4]					
Negativ	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Positiv	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
LDH (N (%))					
Erhöht	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Normal	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
> ULN	148 (36,7)	53 (38,7)	54 (39,7)	255 (37,7)	3 (23,08)
≤ ULN	255 (63,3)	84 (61,3)	82 (60,3)	421 (62,3)	10 (76,92)
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
2 x ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
≤ 2 x ULN	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

BSC= Best Supportive Care, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, gp100= Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), IPI= Ipilimumab, ITT= Intention to treat, k.A.= keine Angabe, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, mg= Milligramm, M-Stadium= Metastasestadium, MW= Mittelwert, N= Anzahl, Pl= Placebo, SD= Standardabweichung (Standard Deviation), ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

0: Die in der Spalte „Eingeschlossene Population" aufgeführten Zahlen sind Prozentangaben mit Ausnahme von MW (SD) für das Charakteristikum Alter.

1: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten.

2: 33 Patienten wurden randomisiert, jedoch nicht behandelt. Davon wurden bei zwei Patienten in der Gruppe IPI+gp100 und bei zwei Patienten in der Gruppe Pl+gp100 vorliegende Hirnmetastasen zum Screening-Zeitpunkt identifiziert. Diese Patienten werden von der Behandlung mit der Studienmedikation ausgeschlossen, sie konnten nach angemessener Behandlung erneut ins Screening aufgenommen werden.

3:Ausschlusskriterium in die Subgruppenanalyse der gepoolten 3mg/kg-Daten waren Hirnmetastasen. Es wird angenommen, dass Patienten in dieser Gruppe daher keine aktiven Hirnmetastasen haben (59).

4:Dieses Charakteristikum wurde in Studie MDX010-020 nicht erhoben und kann retrospektiv nicht mehr erfasst werden (28).

5:Hierbei handelt es sich um therapienaiven Patienten, die als Studienmedikation Ipilimumab (Monotherapie/ Induktionsregime) 3 mg/kg erhielten (58); sie werden daher im Folgenden in den H2hHVergleich eingeschlossen.

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

Zusammenfassung der Einzelstudien

Studienziel: Primäres Ziel der vorliegenden Studien ist es, das Wirk- und Sicherheitsprofil von Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu untersuchen.

Studiendesign: Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um doppelt verblindete, randomisierte kontrollierte Studien (CA184-004, CA184-022, CA184-024, MDX010-20), eine Open-label- Studie (MDX010-08) und zwei retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudien (CA184-332 und CA184-338). CA184-004, CA184-022 und MDX010-08 sind Phase-II-Studien, CA184-024 und MDX010-20 sind Phase-III-Studien. Alle eingeschlossenen Studien haben ein multizentrisches Studiendesign.

Fallzahl: Alle eingeschlossenen Studien haben eine adäquate Fallzahlplanung und haben eine ausreichende Teststärke (Power), d. h. die Fallzahlen in den Studien sind dafür geeignet, einen wahren Unterschied (die Alternativhypothese) zu erkennen, wenn es tatsächlich einen Unterschied gibt.

Patientenpopulation: Bezüglich der Patientenpopulationen gilt in den Studien das Mindestalter18Jahre, bzw.16Jahre (CA184-022). Bei allen Patienten liegt ein nicht-resezierbares Melanom des Stadiums III oder IV vor (CA184-004, CA184-022, CA184-024, MDX010-20), bzw. ein histologisch gesichertes, nicht-resezierbares, metastatiertes Melanom (MDX010-08, CA184-332, CA184-338).

Die Patienten der Studien CA184-024, CA184-332, CA184-338 sind vor Teilnahme an der jeweiligen Studie unbehandelt im Stadium des fortgeschritten Melanoms.

Die Studien CA184-022, MDX010-08 und MD010-20 schließen Patienten ein, die im Stadium des fortgeschritten Melanoms bereits vor Studienteilnahme systemisch anti-neoplastisch behandelt wurden. In Studie CA184-022 dürfen die Patienten zuvor nicht immuntherapeutisch (d.h. mit einemCD137-Agonisten oder einem CTLA-Inhibitoren oder Agonisten) behandelt worden sein und müssen als Ansprechen auf eine vorausgegangene Therapie einen Krankheitsprogress, ein fehlendes objektives Ansprechen (PR oder CR) nach 12 Wochen seit Beginn der Therapie oder eine Intoleranz gegenüber der Studientherapie aufgrund von Toxizität zeigen. Für Studie MDX010-08 gilt, dass die eingeschlossenen Patienten keine vorausgegangene Chemotherapie bezüglich eines Melanoms oder anderer Malignitäten innerhalb von fünf Jahren verabreicht bekommen haben. Isolierte Chemotherapien, konventionelle Therapie sowie experimentelle Behandlung (sofern nicht zytotoxisch oder immunsuppressiv) waren erlaubt, mussten jedoch mindestens vier Wochen vor Aufnahme in die Studie beendet werden. Die Studienteilnehmer in MDX010-20 müssen gemäß der Einschlusskriterien als Ansprechen auf eine Behandlung (IL-2, Dacarbazin, Temozolamid, Fotemustin und oder Carboplatin) ein Rezidiv nach einem objektiven Ansprechen (PR/CR), ein fehlendes objektives Ansprechen (PR/CR) oder eine Intoleranz gegenüber der Behandlung mit nicht-akzeptabler Toxizität aufweisen. Für diese Studienteilnehmer müssen zum Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation mindestens vierWochen seit der letzten Chemotherapie-Behandlung, Biochemotherapie, Chirurgie, Bestrahlung oder Immuntherapie vergangen sein und mindestens zwei Wochen seit der letzten Gamma-Knife-Behandlung.

In die Studie CA184-004 werden systemisch vorbehandelte sowie unbehandelte Patienten aufgenommen. Für diese Patienten müssen mindestens vier Wochen seit der letzten Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie oder seit größeren Operationen vergangen sein.

Alle Patienten haben einen ECOG-Status von0bis1, bzw. einen Karnofsky-Leistungsstatus von mindestens60Prozent (MDX010-08). Die Lebenserwartung der Patienten muss für einen Einschluss in die Studie bei mindestens 12 Wochen (MDX010-08), bzw. 16 Wochen in allen weiteren Studien liegen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind in den zugehörigen Tabelle 4-25 aufgeführt.

Randomisierung, Intervention und Vergleichsintervention: In den Studien CA184-004, CA184-022, CA184-332, CA184-338 wird die Behandlung mit Ipilimumab in Monotherapie untersucht. In CA184-004 erhalten die Patienten in zwei parallelen, 1:1randomisierten Gruppen die Dosierung3 mg/kgoder 10 mg/kg. In CA184-022 werden die Patienten in drei parallelen Gruppen randomisiert zu den Behandlungen0,3 mg/kg, 3 mg/kg und 10 mg/kg zugeteilt, während in CA184-332 und CA184-338 alle Patienten, die eine einarmige3 mg/kg-Dosierung erhalten haben, retrospektiv beobachtet werden.

In den Studien CA184-024 und MDX010-08 wird die Kombinationstherapie Ipilimumab plus Dacarbazin untersucht. Während in CA184-024 eine1:1randomisierte Zuteilung zu den Interventionen10 mg/kg Ipilimumab plus850 mg/m^2 Dacarbazin versus Placebo plus Dacarbazin stattfand, wurden die Patienten in MDX010-081:1randomisiert den Behandlungsarmen 3 mg/kg Ipilimumab plus 250 mg/m^2 Dacarbazin versus 3 mg/kg Ipilimumab zugeteilt.

In der Studie MDX010-20 wird die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und dem Glykoprotein 100 (gp100) untersucht. Hier wurden die Patienten im Verhältnis3:1:1randomisiert den Interventionen 3 mg/kg Ipilimumab plus gp100 versus 3 mg/kg Ipilimumab plus Placebo versus Placebo plus gp100 zugeteilt.

Studiendauer und Zensierung: Die Interventionen in den Studien CA 184-004, CA184-022, CA184-024 sind aufgeteilt in eine Induktionsphase und eine Erhaltungsphase. In der Induktionsphase wird Ipilimumab (in Studie CA184-024 auch zusätzlich DTIC) von Woche eins bis Woche zehn einmal alle drei Wochen verabreicht (bis zu vier Infusionen), in der Erhaltungsphase ab Woche 24 einmal alle 12 Wochen. In der Studie MDX010-20 wurde die Studienmedikation ebenfalls einmal alle drei Wochen verabreicht mit bis zu vier Infusionen je in der Induktionsphase sowie in der Re-Induktionsphase.

Die Patienten in Studie MDX010-08 erhalten während des Induktionsregimes Ipilimumab einmal alle 28 Tage (bis zu vier Infusionen) sowie im Kombinationsarm zusätzlich DTIC alle 28 Tage über fünf konsekutive Tage bis zu maximal sechs Zyklen. Nach der Induktionsphase besteht die Möglichkeit einer Kombinationstherapie als Cross-over-Phase für die Patienten des Monotherapiearms. Über die Behandlungsdauer der Interimsanalysen CA184-332 und CA184-338 ist lediglich die Gesamtdauer von mindestens einem Jahr Behandlung mit Ipilimumab bekannt.

Patientenrelevante Endpunkte: Die zentralen patientenrelevanten Endpunkte, die verwendet werden, um die Wirksamkeit von Ipilimumab zu bestimmen, sind das Ansprechen auf die Therapie in Form eines besten objektiven Gesamtansprechens (BORR), eines besten objektiven Ansprechens (BOR) oder einer objektiven Ansprechrate (ORR) sowie das Gesamtüberleben (OS).

Das BORR wird als primärer Endpunkt untersucht in CA184-022 und als sekundärer Endpunkt in CA184-004, CA184-024 und MDX010-20. Das BOR ist zentraler Endpunkt in den Studien CA184-332 und CA184-338. Die objektive Ansprechrate (ORR) wird als primärer Endpunkt in MDX010-08 untersucht.

Das OS wird in den Studien CA184-024 und MDX010-20 als primärer Endpunkt und in CA184-004, CA184-022 als sekundärer Endpunkt analysiert. Das OS ist ebenfalls zentraler Endpunkt in CA183-332 und CA184-338.

Subgruppenanalysen hinsichtlich des BORR werden in CA184-004, CA184-022 und CA184-024 durchgeführt. In allen drei Studien werden die Subgruppen Alter, Geschlecht, Ethnie und M-Stadium analysiert. Subgruppenanalysen zum OS werden in CA184-024 und MDX010-20 durchgeführt. Beiden Studien gemeinsam sind die Analysen hinsichtlich Alter, Geschlecht, M-Stadium und Baseline-Lactatdehydrogenase.

Als Basis für die Analyse der zentralen Wirksamkeitsendpunkte werden in den Studien unterschiedliche Analyse-Populationen herangezogen. Die ITT-Population ist der primäre Datensatz für die Wirksamkeitsanalysen in MDX010-08 und MDX010-20, in CA184-022 und CA184-024 werden alle randomisierten Patienten, in CA184-332 und CA184-338 alle eingeschlossenen Patienten für die Wirksamkeitsanalysen verwendet.

Bezüglich der Sicherheitsanalysen werden in allen Studien bis auf die Interimsanalyse CA184-332 mindestens unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit dem Immunsystem berichtet. Die Analyse-Populationen für die Sicherheitsanalysen sind die Safety Population in MDX010-08 und MDX010-20 sowie alle behandelten Patienten in CA184-004, CA184-022 und CA184-024. Für die Sicherheitsanalysen in CA184-338 werden alle eingeschlossenen Patienten der retrospektiven Beobachtungsstudie herangezogen.

Patientencharakteristika (Baseline): Die Patientencharakteristika innerhalb der Studien sind zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen grundsätzlich vergleichbar. Über alle Studien hinweg betrachtet liegt das durchschnittliche Alter in einer Spanne zwischen53,9und64Jahren. In allen Studien sind mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen (zwischen59,0 % und75,0 %) und der überwiegende Anteil aller Studienteilnehmer ist von weißer oder kaukasischer ethnischer Herkunft (mindestens 88,9 %). Viele Studienteilnehmer sind dem Metastase-Stadium M1c (52,6 % bis 71,4 %) und dem Tumorstadium IV (94,9 % bis 98,7 %) zuzuordnen, falls Angaben hierzu vorhanden sind. Der ECOG- Leistungsstatus der teilnehmenden Patienten liegt in der überwiegenden Anzahl der Studien (bis auf Studie CA184-338) bei 0.

Zusammenfassung der chemotherapienaiven Patienten im Anwendungsgebiet (PhII/III)

Um eine möglichst breite Evidenzbasis für Ipilimumab im hinzukommenden Anwendungsgebiet bewerten zu können, sind im Rahmen des Zulassungsverfahrens patientenindividuelle Daten aller RCT zusammengefasst worden, in denen Ipilimumab in 3mg Induktionsregimen bei chemotherapienaiven Patienten eingesetzt eingesetzt wurde, ohne dabei unzulässig weit von dem angestrebten Anwendungsgebiet abzuweichen. Unter chemotherapienaiven Patienten

versteht man dabei Patienten, die vor einer Therapie mit Ipilimumab bereits eine systemische Immuntherapie im fortgeschrittenen Stadium, i.d.R. Interleukin 2 erhalten haben. Da in Europa nur Chemotherapie (in Deutschland nur DTIC,s. Modul 2.1.2) zugelassen sind, entspricht diese Definition der europäischen wie deutschen Versorgungsrealität. Es gibt zudem keinen Hinweis, das die Vortherapie prognostischer Faktor sei (22); so hat auch Interleukin 2 als Stratifzierungsfaktor, für den prädefiniert eine Subgruppenanalyse geplant war, in der zulassungsrelevanten Studie MDX010-020 keinen Einfluss auf Wirksamkeit oder Sicherheit von Ipilimumab gezeigt (s. bereits bewertetes Modul 4A vom 30.01.2012, (60). Tabelle 4-25 listet die Studien, in denen diese Patientenpopulation untersucht wurde, Tabelle 4-26 die Studien, in denen diese Patientenpopulation untersucht wurde. Die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Studienpatienten sind in den Darstellungen der Einzelstudien inkludiert.

Tabelle 4-25: Anzahl der chemotherapie-naiven Patient nach Studie

Studie	**Anzahl der randomisierten Patienten**	**Anzahl der chemotherapie-naiven Patienten (3 mg/kg Ipilimumab)**
MDX010-008	76	40
MDX010-020	676	13
CA184-004	82	17
CA184-022	217	8
Gesamt	**1051**	**78**
Quelle: CSR der gepoolten Analyse, Tabelle 1, eigene Übersetzung (59)		

Tabelle 4-26: Studiendesign – Chemotherapie-naive Patienten

Chemotherapie-naiv (Phase 2/3) 3 mg/kg Ipilimumab	
Studie(n)	MDX010-20, MDX010-08, CA184-004, CA184-022
Einschlusskriterien	- Chemotherapie-naiv (MDX010-08), vorbehandelt (MDX010-20, CA184-022), fortgeschrittenes Melanom (CA184-004)
	- ECOG 0-1, KPS[1]≥60% (MDX010-08)
Auschlusskriterien	- Okular-Melanom (CA184-004, MDX010-20)
	- Mukosal-Melanom (CA184-022)
	- Unbehandelte Hirnmetastasen (MDX010-20, CA184-004)
	- Jegliche Hirnmetastasen (CA184-022)
Studiendesign	Gepooled mit randomisierten Phase 2 und 3 Studien
Behandlung	3mg/kg Ipilimumab für vier Infusionen mit der Option zur Re-induktion (MDX010-20) oder Maintenance-Phase (CA184-004/022)
Samplegröße	78
1: Kamofsky Performance Status Quelle: CSR der gepoolten Analyse, Tabelle 2, eigene Übersetzung (59)	

Zusammenfassung der H2hH

Die Propensity Score Analyse (zur Methode s. 4.2.5.3; (19) hat folgende Ergebnisse:

Schritt 1: Selektion der Covariablen: Die vier Datensätze (Studien 332, 338, gepoolte Phase II/III, 024) umfassten insgesamt 511 Patienten, 78 Patienten in den Phase II/III, 61 Patienten in der Studie 332, 120 Patienten in der Studie 338 und 252 Patienten in der DTIC Gruppe der 024. In der folgenden Tabelle sind die verfügbaren Daten zu den Baseline Charakteristika dargestellt, die für den Einschluss in das Propensity Score Modell infrage kamen. Für keine Studie lagen Informationen zur viszeralen Erkrankung vor. Für die Charakteristika LDH, Geschlecht und ECOG Status lagen ebenfalls keine Werte vor. Ein listenweiser Ausschluss von Patienten mit fehlenden Werten wurde vorgenommen, um einen vollständigen Datensatz zu erhalten. Der für die Propensity Score Analyse und nachfolgenden Analyse der Endpunkte verfügbare Datensatz verfügte damit über 426 Patienten mit vollständigen Daten zu den Baseline Charakteristika Alter, Geschlecht, LDH, ECOG Status und Präsenz von Hirnmetastasen sowie zu den Endpunkten OS und UE. Für die Mehrheit der Phase II/III Studie war keine Information zur Präsenz von Hirnmetastasen verfügbar (57 Patienten, 73%). Da aber Hirnmetastasen ein Ausschlussgrund darstellten, wurde angenommen, dass für keinen dieser Patienten Hirnmetastasen vorlagen. Auch in der DTIC Studie waren Hirnmetastasen ein Ausschlussgrund, so dass auch hier davon ausgegangen wird, dass nur Patienten ohne Hirnmetastasen eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-27: Verteilung der Baseline Charakteristika im kombinierten Datensatz aller Studien – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Baseline Charakteristikum	**Kategorie**	**IPI 3mg und DTIC Kombinierter Datensatz (n=511)**
Alter	Kontinuierlich in Jahren	511 (100%)
	Fehlende Daten	0 (0%)
Geschlecht	Männlich	307 (60%)
	Weiblich	191 (37%)
	Fehlende Daten	13 (3%)
LDH	Normal	261 (51%)
	Erhöht	183 (36%)
	Fehlende Daten	67 (13%)
ECOG	0	312 (62%)
	≥1	194 (38%)
	Fehlende Daten	5 (1%)
Stadium	M0	22 (4%)
	M1a	91 (18%)
	M1b	126 (25%)
	M1c	257 (50%)
	Fehlende Daten	15 (3%)
Präsenz von Hirnmetastasen*	Ja	29 (6%)
	Nein	482 (94%)

* Anzahlen basieren auf der Annahme, dass in den Studien, in denen der Status der Hirnmetastasen nicht erhoben wurde, keine Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen wurden. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: Lactate Dehydrogenase

In der folgenden Tabelle sind die für das Propensity Score Modell vorgesehenen Baseline Charakteristika dargestellt. Die Patienten der IPI 3mg Gruppe sind älter, bestehen zu einem größeren Prozentsatz aus Männern, haben zu einem größeren Teil eine normale LDH, sind zu einem größeren Prozenzsatz im ECOG Status1 oder höher und zu einem kleineren Prozentsatz im Stadium M1c.

Es lagen keine Daten zu Patienten mit Hirnmetastasen in der DTIC Studie vor, so dass dieser Faktor nicht in die Propensity Score Analyse aufgenommen werden konnte, da nicht zwischen diesem Faktor und dem Behandlungseffekt unterschieden werden kann. Zur besseren Vergleichbarkeit der Studienarme wurden daher Patienten mit Hirnmetastasen in der IPI3mg Gruppe ausgeschlossen. Damit stand ein Patientenpool von 405 Patienten für die Propensity Score Analyse und die finale Analyse der patientenrelevanten Endpunkte zur Verfügung.

Tabelle 4-28: Verteilung der Baseline Charakteristika und der Mortalität pro Behandlungsgruppe – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Baseline Charakteristikum	**Kategorie**	**IPI 3mg[1] (n=155)**	**DTIC (n=250)**
Alter	Mittelwert (SD)	61 (14)	56 (14)
Geschlecht	Männlich	100 (65%)	149 (60%)
	Weiblich	55 (35%)	101 (40%)
LDH	Normal	96 (62%)	140 (56%)
	Erhöht	59 (38%)	110 (44%)
ECOG	0	82 (53%)	178 (71%)
	≥1	73 (47%)	72 (29%)
Stadium	M0	11 (7%)	8 (3%)
	M1a	32 (21%)	43 (17%)
	M1b	39 (25%)	60 (24%)
	M1c	73 (47%)	139 (56%)
Gesamtmortalität	Tot	74 (48%	224 (90%)
	Lebend	81 (52%)	26 (10%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: Lactate Dehydrogenase
1: Population ohne Patienten mit Hirnmetasasen.

Schritt 2: Entwicklung des Propensity Modells: In Tabelle 4-29 sind die Ergebnisse aller untersuchten Propensity Score Modelle dargestellt. In Modell 5 wurden die höchsten Propensity Scores gefunden, so dass dieses Modell als finales Modell gewählt wurde.

Tabelle 4-29: Übersicht über die Propensity Score Modelle – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Modell Nummer	Gewichtetes Mittel	Gewichteter Median	Standardabweichung	Interquartile Range
5	0.92	0.95	0.08	0.09- 0.29
11	0.91	0.93	0.08	0.09- 0.29
6	0.90	0.93	0.09	0.07- 0.33
9	0.91	0.93	0.09	0.07- 0.38
8	0.90	0.93	0.10	0.10- 0.47
7	0.91	0.92	0.09	0.11- 0.42
1	0.89	0.92	0.10	0.10- 0.44
10	0.89	0.91	0.09	0.13- 0.35
2	0.90	0.91	0.09	0.10- 0.37
4	0.89	0.90	0.09	0.11- 0.33
12	0.89	0.90	0.08	0.11- 0.28
3	0.87	0.90	0.10	0.13- 0.38

Das finale Modell besteht aus den erklärenden Faktoren Alter, Alter², Geschlecht, LDH, ECOG, Stadium der Metastasierung und den Interaktionen Alter*Geschlecht, Alter*LDH und Alter*ECOG. In Tabelle 4-30 sind die Regressionscoeffizienten des finalen Propensity Score Modells gelistet.

Tabelle 4-30: RegressionsKoeffizienten des finalen Propensity Score Modells – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Covariate	Regressions-coeffizient	Standardfehler	Z Wert	p-Wert
Intercept	-0.26	1.74	-0.15	0.88
Alter	-0.004	0.05	-0.07	0.94
Geschlecht Weiblich	0.91	0.96	0.96	0.34
LDH normal	-0.11	1.00	-0.11	0.91
ECOG ≥1	-0.68	1.03	-0.66	0.51
Stage M1a	-0.82	0.55	-1.50	0.13
Stage M1b	-0.95	0.54	-1.77	0.08

Covariate	Regressions-coeffizient	Standardfehler	Z Wert	p-Wert
Stage M1c	-1.20	0.52	-2.31	0.00
Alter^2	0.0001	0.001	0.36	0.72
Alter*Weblich	-0.02	0.02	-1.26	0.21
Alter*LDH normal	0.007	0.02	0.42	0.67
Alter*ECOG ≥1	0.03	0.02	1.55	0.12

Nullabweichung: 538,96 auf 404 Freiheitsgrade
Residuale Abweichung: 502,44 auf 393 Freiheitsgrade
Akaikes Informationskriterium: 526,4

In Abbildung 3 ist die Verteilung der Propensity Scores für die beiden Behandlungsgruppen dargestellt. Die Behandlungen differieren in den Propensity Scores, zeigen aber eine ausreichende Überlappung für die Analysen der Endpunkte, da nur kleine Bereiche durch eine einzige Behandlungsgruppe abgedeckt sind (OVL = 0,75). Die Quintile wurden für die Trennung der Gesamtgruppe in fünf Propensity Score Klassen verwendet, auf deren Basis die stratifizierten Analysen durchgeführt wurden.

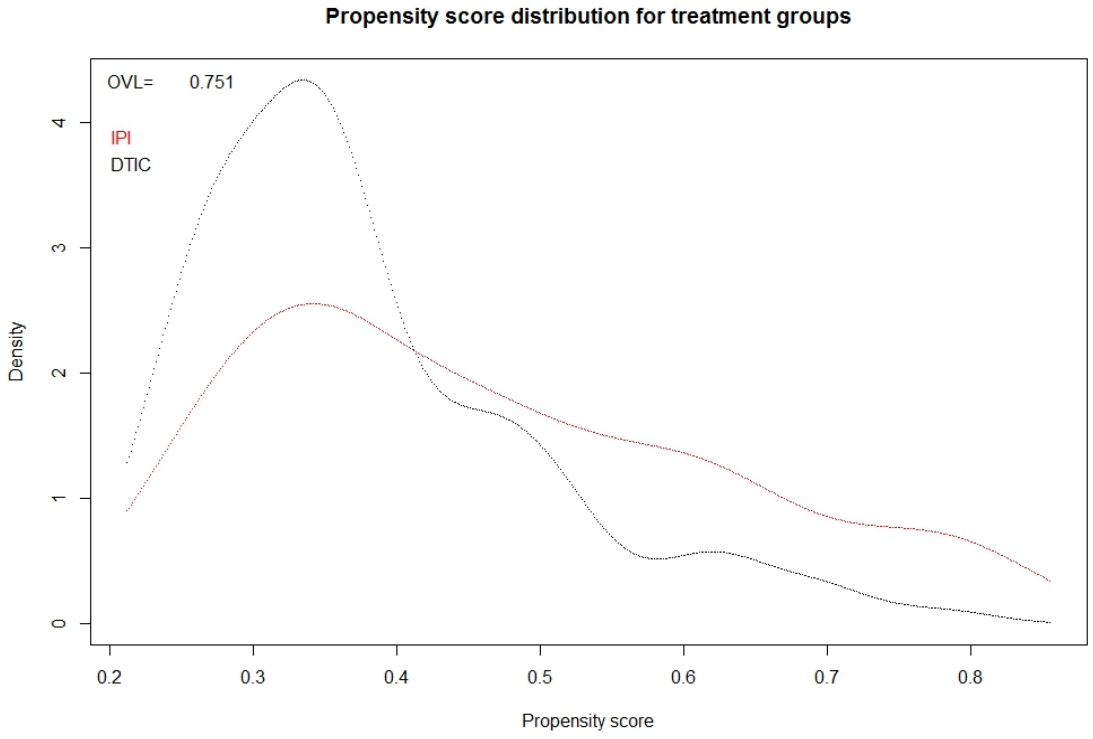


Abbildung 3: Verteilung der Propensity Scores des finalen Modells in den beiden Behandlungsgruppen - Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Schritt 3: Analyse der Balance zwischen den Populationen: In Tabelle 4-28: ist die Balanziertheit der Populationen der beiden Behandlungsgruppen im Propensity Score Modell dar-

gestellt. Quintile des Propensity Scores wurden für die Einteilung in fünf Propensity Score Klassen verwendet, die als Strata in die stratifizierte Analyse der Endpunkte einging. Die Verteilung der Balance von ECOG=0, männlichen Patienten, erhöhtem LDH und Stadium der Metastasierung in den fünf Klassen findet sich in Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32.

In Tabelle 4-28: finden sich kleinere Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen in den fünf Propensity Score Klassen als in der Gesamtgruppe. In der Gesamtgruppe differierten die Anteile von Patienten mit ECOG≥1 um18% ($p<0,001$), wohingegen in den Propensity Score Klassen nur nicht signifikante Unterschiede zwischen 3% und 13% vorlagen.

Für die kontinuierliche Variable „Alter“ wurde die Balance mittels Mittelwert und geschätzter Verteilung analysiert. Tabelle 4-28 zeigt für die Gesamtgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p<0,001$), wohingegen sich in den Propensity Score Klassen nur p-Werte oberhalb von 0,40 findeen. In Abbildung 4 zeigt die obere linke Graphik die Überlappung der Gesamtpopulation bezüglich des Alters, die übrigen Graphiken die Überlappung in den fünf Propensity Score Klassen. In den Graphiken zeigt sich bereits in der Gesamtgruppe eine gewisse Überlappung der Altersverteilung der Behandlungsgruppen, die allerdings durch die Propensity Score Analyse noch verbessert werden konnte, so wurde die Variabilität in den Klassen kleiner (kleinerer Bereich auf der x-Achse) und weniger systematisch (d.h. die Kurven der Behandlungsgruppen kreuzen sich). Zudem zeigt sich ein ansteigender Altersmittelwert von der Klasse 1 bis zur Klasse 5.

Für Geschlecht, LDH und Stadium der Metastasierung findet sich weder in der Gesamtgruppe noch in den fünf Propensity Score Klassen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Differenzen in den Klassen sind allerdings kleiner als in der Gesamtgruppe. Zudem wurden in das finale Propensity Score Modell Interaktionsterme dieser Variablen aufgenommen. Der kleinen Gruppen wegen wurden die Analysen auf Balance in den jeweiligen Subgruppen verzichtet.

Tabelle 4-31: Verteilung der Baseline Charakteristika in der Gesamtgruppe und innerhalb der Propensity Score Klassen – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

ECOG = 0	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
Gesamtgruppe	53%	71%	18%	<0.001
PS Klasse 1	100%	97%	3%	1.00
PS Klasse 2	82%	87%	5%	0.52
PS Klasse 3	79%	74%	5%	0.77
PS Klasse 4	54%	44%	10%	0.50
PS Klasse 5	10%	23%	13%	0.11
Alter	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
Gesamtgruppe	61	56	5	<0.001
PS Klasse 1	49	51	2	0.51
PS Klasse 2	53	51	2	0.43
PS Klasse 3	58	56	2	0.55
PS Klasse 4	62	63	1	0.75
PS Klasse 5	70	69	1	0.82
Männlich	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
Gesamtgruppe	65%	60%	5%	0.29
PS Klasse 1	50%	46%	4%	0.80
PS Klasse 2	52%	65%	13%	0.34
PS Klasse 3	42%	58%	16%	0.30
PS Klasse 4	81%	67%	14%	0.21
PS Klasse 5	75%	70%	5%	0.61
LDH erhöht	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
Gesamtgruppe	38%	44%	6%	0.26
PS Klasse 1	60%	71%	11%	0.42
PS Klasse 2	41%	44%	10%	0.81
PS Klasse 3	21%	21%	0%	1.00
PS Klasse 4	32%	49%	17%	0.17
PS Klasse 5	39%	30%	9%	0.48

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: Lactate Dehydrogenase, PS: propensity score

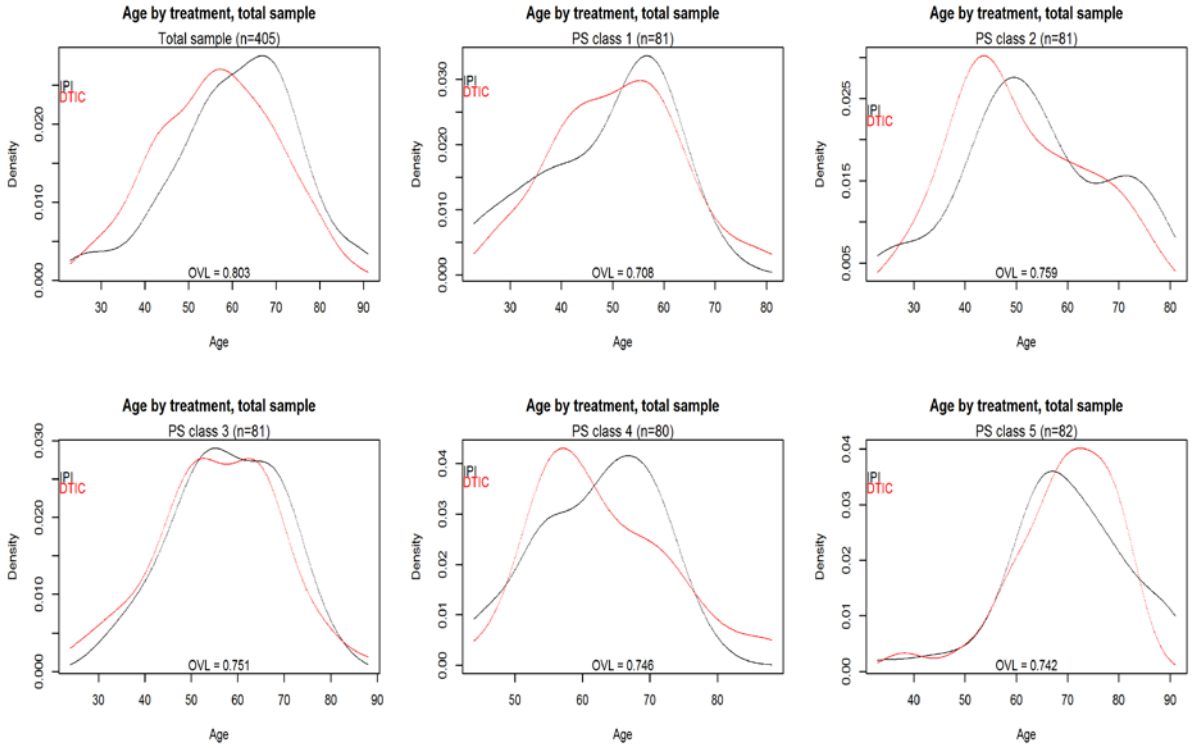


Abbildung 4: Altersverteilung in den Behandlungsgruppen der Gesamtgruppe und den fünf Propensity Score Klassen - Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Tabelle 4-32: Verteilung der Stadien der Metastasierung in der Gesamtgruppe und innerhalb der Propensity Score Klassen – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Gesamtgruppe	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
M0	7%	3%	4%	0.17
M1a	21%	17%	4%	
M1b	25%	24%	3%	
M1c	47%	56%	9%	
PS Klasse 1	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
M0	0%	0%	0%	1.00
M1a	0%	0%	0%	
M1b	10%	8%	2%	
M1c	90%	92%	2%	
PS Klasse 2	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
M0	0%	0%	0%	0.49
M1a	4%	13%	9%	
M1b	44%	39%	5%	
M1c	52%	48%	4%	
PS Klasse 3	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
M0	0%	0%	0%	0.14
M1a	53%	31%	22%	
M1b	26%	26%	0%	
M1c	21%	44%	23%	
PS Klasse 4	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
M0	3%	9%	6%	0.33
M1a	35%	19%	16%	
M1b	22%	26%	4%	
M1c	41%	47%	6%	
PS Klasse 5	IPI 3mg	DTIC	Differenz	P-Wert
M0	19%	13%	4%	0.45
M1a	15%	30%	15%	
M1b	23%	23%	0%	
M1c	42%	33%	9%	

PS: propensity score

Sensitivitätsanalyse: Für die Propensity Score Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Anzahl der Strata variiert wurde. Die Entwicklung und Selektion des Propensity Score Modells sowie die Analyse wurden zusätzlich für vier und sechs Strata durchgeführt. Die Modelle mit vier und sechs Strata waren unterschiedlich, der Behandlungseffekt in allen drei Varianten aber sehr ähnlich, so dass auf Konsistenz des Effekts im Basecase mit fünf Strata geschlossen werden konnte. Darüber hinaus erhöht ein Anstieg der Strata die Unsicherheit der Ergebnisse, da die Klassen dann sehr klein werden und keine ausreichend präzise Schätzung mehr erlauben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Phase II/III	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 332	nein	nein	nein	nein	nein	ja	hoch
Studie 338	nein	nein	nein	nein	nein	ja	hoch
Studie 024	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien Phase II/III und 024 ergeben sich keine Hinweise auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der Studie. Die Randomisierungssequenz für die Zuteilung der Gruppen wurde computergeneriert und die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte verdeckt. Sowohl die Patienten, der Behandlungsarzt als auch das medizinische Personal und die Personen, die mit der Datenauswertung beauftragt waren, waren gegenüber der tatsächlichen Medikation der Patienten verblindet. Die Ergebnisse sind gemäß dem statistischen Analyseplan dargestellt. Es wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Die Studien 332 und 338 sind als einarmige Beobachtungsstudien nicht randomisiert und offen durchgeführt worden. Durch die Art der Studien sind die Standards bezüglich Monitoring und Durchführung der Studien, auf einem geringeren Level als es bei klinischen Studien der Fall ist. Somit wird das Verzerrungspotential dieser Studien als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (H2hH)

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 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Phase II/III	ja	teilweise[1]	ja
Studie 332	ja	nein	nein
Studie 338	ja	nein	ja
Studie 024	ja	ja	ja
1) Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur in den Studien CA184-022 und MDX010-020 erhoben.			

4.3.1.3.1 Mortalität – H2hH

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

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

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

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

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung Gesamtüberleben (OS)

Studien	Operationalisierung
Phase II/III Studie 332 Studie 338 Studie 024	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung in den RCTbzw. Zeitpunkt der ersten Gabe Ipilimumab bis zum Versterben aus jedem Grund. Patienten, die noch nicht verstorben sind, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert. Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt der Primäranalyse noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population. Die Daten wurden mit einem Cox Proportional Hazard Modell ausgewertet, stratifiziert für die Klassen des Propensity Scores. Im Modell wurden das Hazard Ratio mit 95% KI für die Gesamtgruppe und pro Propensity Score (PS) Klasse sowie das mediane Überleben und die Kaplan-Meier Plots mit Anzahl Patienten unter Risiko für die PS Klassen dargestellt.

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Phase II/III	niedrig	ja	ja	nein	Ja	hoch
Studie 332	hoch	nein	ja	nein	Ja	hoch
Studie 338	hoch	nein	ja	nein	Ja	hoch
Studie 024	niedrig	ja	ja	nein	Ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wurde in den RCTs (Phase II/III und Studie 024) als hoch eingestuft. Die Untersucher und Erheber der Endpunkte waren verblindet gegenüber der Behandlung der Patienten, die Auswertung wurde unter Berücksichtigung der *drop-outs* mittels ITT-Prinzips durchgeführt und alle Ergebnisse wurden gemäß der geplanten Analysen adäquat berichtet. Allerdings wurden die Studien als Vergleich von Ipilimumab gegen eine historische Kontrole Dacarbazin durchgeführt und nicht als RCT. Zwar wurden die Studienpopulationen durch eine Propensity Score Analyse angeglichen, allerdings

nur für bekannte Baseline Charakteristika. Somit ist eine Verzerrung nicht auszuschließen. Das gilt ebenfalls für die Studien 332 und 338.

Zudem lag für die Beobachtungsstudien 332 und 338 auf Studienebene bereits ein hohes Verzerrungspotential vor, so dass auf Endpunktebene auch deshalb ein hohes Verzerrungspotential angenommen wird.

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

Ergebnisse für die Einzelstudien

Tabelle 4-37 stellt für alle eingeschlossenen Studien die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität, inbesondere auch die 1- und 2-Jahresüberlebensraten dar. Für die retrospektiven Studien 332 und 338 wird dazu der zulassungsrelevante, vorliegende Interimsreport (Mai 2013) herangezogen.

Für Patienten die Ipilimumab 3mg (Monotherapie/ Induktionsregime) erhalten haben, unabhängig davon, ob sie therapienaiv oder vorbehandelt waren, zeigt das mediane Überleben mit 9,07 – 14,3 Monaten sowie 1-Jahresüberlebensraten Tabelle 4-37 zwischen 45,6%-60,9% bereits deskriptiv einen Vorteil gegenüber dem DTIC-Arm der Studie CA184-024 mit einem medianen OS von 9,07 Monaten und einer 1-Jahresüberlebensrate von 36,3%.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Mortalität aus den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

Studie	Behandlungsarm	N	Medianes Follow-up, in Monaten *(25 %-75 %-Quantil)*	Medianes Gesamtüberleben, in Monaten *(95 % KI)*	1- Jahresüberlebens-rate, in % *(95% KI)*	2-Jahresüberlebens-rate, in % *(95% KI)*
CA184-004	3 mg/kg IPI	40	8,85 *(4,55-11,24)*	12,91 *(6,14-14,59)*	60,93 *(41,74-74,88)*	k.A.
	10 mg/kg IPI	42	8,62 *(4,67-11,04)*	11,83 *(6,08-*)*	44,23 *(24,08-64,10)*	k.A.
CA184-022[1]	0,3 mg/kg IPI	73	4,57 *(2,89-5,78)*	7,95 *(6,51-*)*	45,11 *(28,00-67,83)*	k.A.
	3 mg/kg IPI	72	5,55 *(3,42-7,21)*	9,07 *(8,57-12,25)*	47,80 *(24,96-68,96)*	k.A.
	10 mg/kg IPI[1]	72	4,55 *(2,94-7,44)*	-- *(6,31-*)*	55,28 *(35,23-70,16)*	k.A.
MDX010-008	3 mg/kg IPI	20 (therapie-naiv)	8,92 *(4,30-15,52)*	10,14 *(5,03-15,47)*	44,44 *(22,22-68,42)*	11,11 *(0,00-27,78)*
		20 (chemothe-rapie-naiv)	7,87 *(3,61-26,50)*	11,66 *(7,82-30,62)*	45,75 *(21,18-70,59)*	32,68 *(10,63-57,00)*
		22 (therapie-naiv)				
	3 mg/kg IPI+DTIC	14 (chemothe-rapie-naiv)	14,72 *(5,88-23,89)*	16,6 *(10,2-37,6)*	70,00 *(50,00-90,00)*	30,0 *(10,53-50,00)*
			11,58 *(6,05-18,76)*	11,58 *(6,05-18,76)*	50,00 *(21,43-78,57)*	14,29 *(0,00-35,71)*

Studie	Behandlungsarm	N	Medianes Follow-up, in Monaten *(25 %-75 %-Quantil)*	Medianes Gesamtüber-leben, in Monaten *(95 % KI)*	1- Jahresüberlebens-rate, in % *(95% KI)*	2-Jahresüberlebens-rate, in % *(95% KI)*
MDX010-020	3 mg/kg IPI+gp100	403	20,99[a] *(0,03-54,08)[a]*	9,95 *(8,48-11,50)*	43,6 *(38,6-48,5)*	21.6 *(17,2-26,1)*
	3 mg/kg IPI	137	27,83[b] *(0,36-55,06)[b]*	10,12 *(8,02-13,80)*	45,6 *(37,0-54,1)*	23,5 *(16,0-31,5)*
	gp100	136	17,18[c] *(0,03-44,65)[c]*	6,44 *(5,49-8,71)*	25,3 *(18,1-32,9)*	13,7 *(8,0-20,0)*
CA184-332	3 mg/kg	61	8,5 *(2,9-13,1)*	11,5 *(6,6-*)*	49,3 *(35,6-61,6)*	k.A.[2]
CA184-338	3 mg/kg	120	12,0 *(7,0-14,3)*	14,3 *(12,1-*)*	59,5 *(50,1-67,8)*	k.A.[2]
Phase II/III	3 mg/kg	78	11,60[d] *(0,03-69,72)[d]*	13,47 *(11,20-19,58)*	54,1 *(42,5-65,6)*	31,6 *(20,7-42,9)*
CA184-024	10 mg/kg IPI+DTIC	250	10,46 *(5,42-25,36)*	11,17 *(9,40-13,60)*	47,3 *(41,0-53,6)*	28,5 *(22,9-34,2)*
	DTIC	252	8,85 *(4,04-18,27)*	9,07 *(7,75-10,51)*	36,3 *(30,4-42,4)*	17,9 *(13,3-22,8)*

DTIC=Dacarbazin, gp100= Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), IPI= Ipilimumab, k.A.= keine Angabe, KI= Konfidenzintervall, mg= Milligramm, kg= Kilogramm, N= Anzahl

Quellen: Es werden die Information aus dem entsprechenden CSR verwendet: Für CA184-004 (29), CA184-022 (38), CA184-024 (55), MDX010-20 (34) , CA184-332 (Interims-Report vom 6.5.2013) (40), CA184-338 (41) (Interims-Report vom 8.5.2013). Für die Phase II/III-Studie werden die Informationen dem vorläufigen Bericht zur gepoolten Analyse der Studien MDX010-20, MDX010-008, CA184-004, CA184-022 entnommen (59). Die Informationen für MDX010-008 sind der Tabelle 13 des Bewertungsberichts des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zur Indikationserweiterung des Medikaments Yervoy vom 24.10.2013 zu entnehmen (62).

Studie	Behandlungsarm	N	Medianes Follow-up, in Monaten *(25 %-75 %-Quantil)*	Medianes Gesamtüberleben, in Monaten *(95 % KI)*	1- Jahresüberlebensrate, in % *(95% KI)*	2-Jahresüberlebens-rate, in % *(95% KI)*

1: Cut-off date 12.11.2007

2: Da es sich um den ersten Interimsreport handelt, liegen bislang noch keine Daten zu den 2-Jahresüberlebenraten vor.

a: Das mediane Follow-up wird im Behandlungsarm 3 mg/kg IPI + gp100 für N=97 überlebende Patienten berichtet. Es wird der Median sowie das Minimum und das Maximum anstelle der 25%-und 75%-Quantile berichtet.

b: Das mediane Follow-up wird im Behandlungsarm 3 mg/kg IPI für N=37 überlebende Patienten berichtet. Es wird der Median sowie das Minimum und das Maximum anstelle der 25%-und 75%-Quantile berichtet.

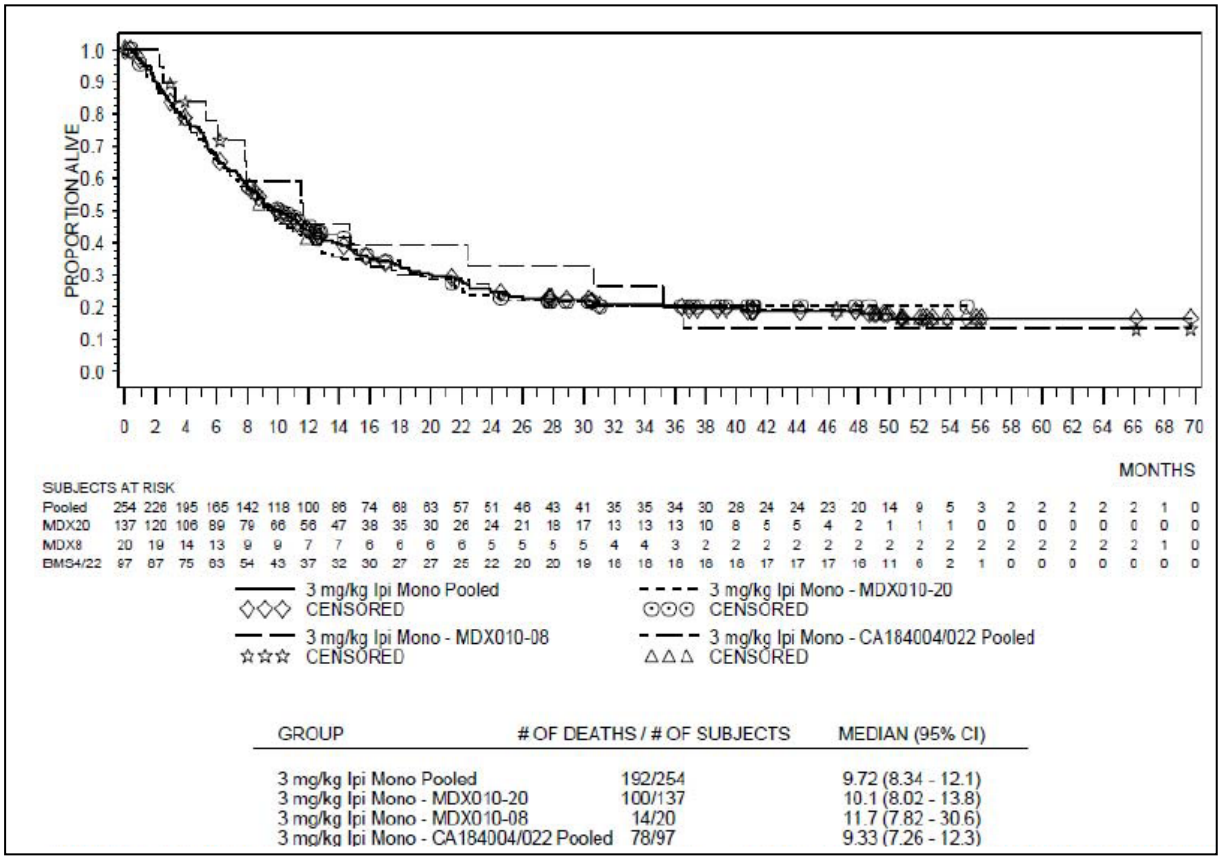
c: Das mediane Follow-up wird im Behandlungsarm gp100 für N=17 überlebende Patienten berichtet. Es wird der Median sowie das Minimum und das Maximum anstelle der 25%-und 75%-Quantile berichtet.

d: Es wird der Median sowie das Minimum und das Maximum anstelle der 25%-und 75%-Quantile berichtet.

*: Hier ist kein Wert für die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls angegeben.

Abbildung 5 visualisiert mit Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens der vorbehandelten Patienten, die mit IPI 3 mg in RCT behandelt wurden. Hieber wird das Potenzial einer nachhaltigen Wirkamkeit von Ipilimumab deutlich. Konsistent über die Studien hinweg bildet sich ein Plateau, d.h. gut 20% der Patienten, die eine Therapie mit Ipilimumab erhalten haben, überleben drei Jahre und mehr.

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens der vorbehandelten Patienten, die mit IPI 3mg in RCT behandelt wurden



Quelle: (62)

Tabelle 4-38 dokumentiert die Ergebnisse zur Mortalität für die (chemo-) therapienaiven Patienten nach Einzelstudien sowie gepoolt. Diese bestätigen die Wirksamkeit für Ipilimumab unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem medianen Überleben 10,14 – 14,3 Monaten sowie 1-Jahresüberlebensraten zwischen 44,4%-60,9% und den Vorteil gegenüber dem DTIC-Arm.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus den eingeschlossenen Studien mit Ipilimumab Monotherapie 3m/kg bei (chemo-) therapienaiven Patienten

Studie	Behandlungs-arm	N	Medianes Follow Up, in Monaten *(25 %-Quantil, 75 %-Quantil)*	Medianes Gesamtüber-leben, in Mo-naten *(95 % KI)*	1-Jahresüberle-bensrate, in % *(95% KI)*	2-Jahresüberle-bensrate, in % *(95% KI)*
MDX010-008, CA184-004/CA184-022	therapienaiv	35	11,20 *(0,16-47,90)*[a]	13,5 *(8,77-15,47)*	51,52 *(34,38-68,57)*	24,24 *(9,68-39,39)*
MDX010-08	therapienaiv	20	8,92 *(4,30-15,52)*	10,14 *(5,03-15,47)*	44,44 *(22,22-68,42)*	11,11 *(0,00-27,78)*
	chemothera-pienaiv	20	7,87 *(3,61-26,50)*	11,66 *(7,82-30,62)*	45,75 *(21,18-70,59)*	32,68 *(10,63-57,00)*
CA184-004/ CA184-022	therapienaiv	15	13,86 *(3,48-30,78)*	13,86 *(9,49-30,78)*	60,00 *(33,33-86,67)*	40,00 *(13,33-66,67)*
Phase II/III[1]	chemothera-pienaiv	78	11,60 *(0,03-69,72)*[a]	13,47 *(11,20-19,58)*	54,1 *(42,5-65,6)*	31,6 *(20,7-42,9)*
CA184-332	therapienaiv	61	8,5 *(2,9-13,1)*	11,5 *(6,6-)*	49,3 *(35,6-61,6)*	k.A.[b]
CA184-338	therapienaiv	120	12,0 *(7,0-14,3)*	14,3 *(12,1-)*	59,5 *(50,1-67,8)*	k.A.[b]

k.A.= keine Angabe, KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl

Quellen: Für folgende Studien wurden die Daten dem entsprechenden CSR entnommen: CA184-332 (Interims-Report vom 6.5.2013) (40), CA184-338 (Interims-Report vom 8.5.2013) (41). Die Informationen zu MDX010-008 und zur gepoolten Analyse CA184-004, CA184-022 sind der Tabelle 13, die Angaben zu der gepoolten Analyse MDX010-008, CA184-004/CA184-022 sowie zur Phase II/III sind der Tabelle 16 des Bewertungsberichts des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zur Indikationserweiterung des Medikaments Yervoy vom 24.10.2013 zu entnehmen (62).

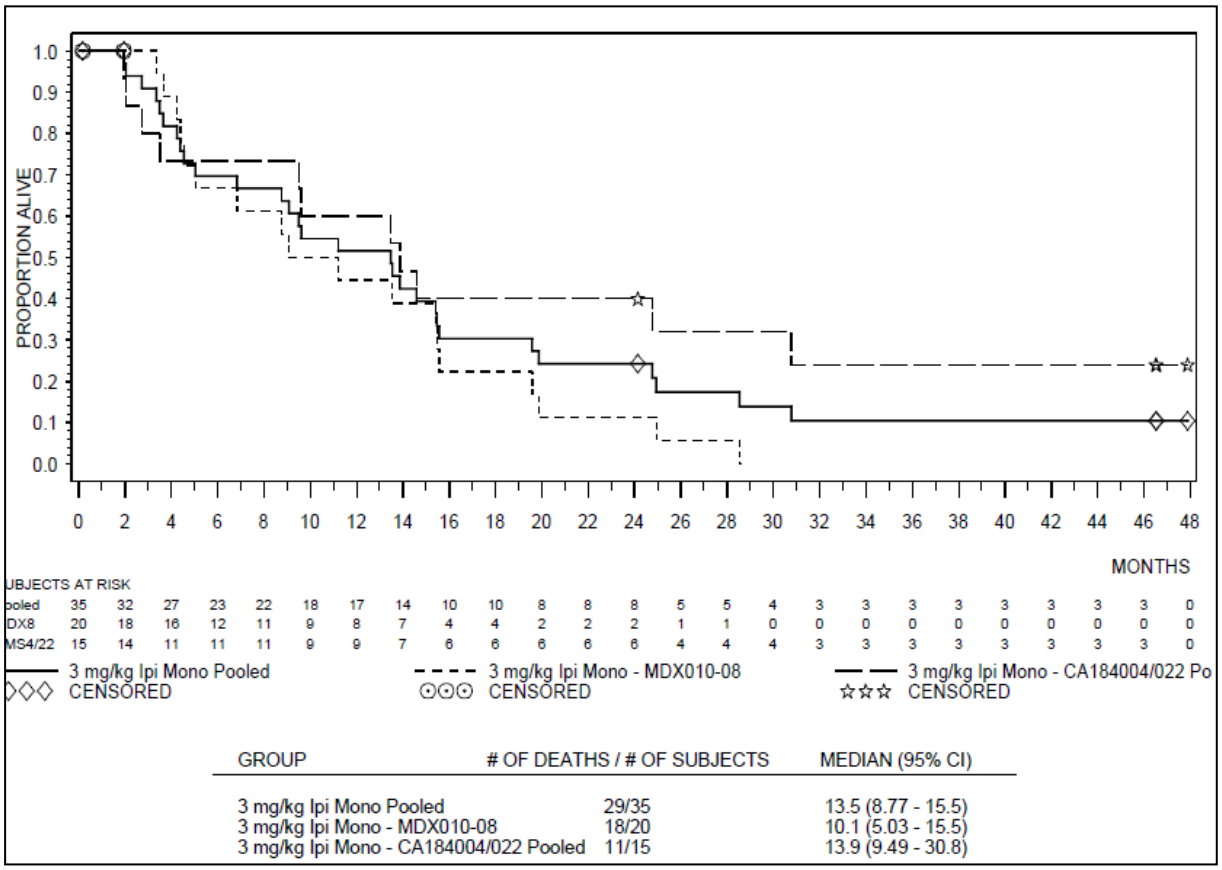
1: Hierbei handelt es sich die gepoolten Daten der chemotherapienaiven Patienten aus den RCT CA184-004, CA184-022, MDX010-008 und MDX010-020, in denen Ipilimumab 3 mg/kg (Induktionsregime/ Monotherapie) untersucht wurde.

a: Für das mediane Follow-up wurde hier statt dem 25 %-Quantil und dem 75 %-Quantil das Minimum und Maximum angegeben.

b: Es liegen bislang noch keine Daten zu den 2-Jahresüberlebenraten vor (1. Interimsreport)

Die Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens bei (chemo-) therapienaiven vorbehandelten Patienten, s. Abbildung 6, die mit IPI 3mg in RCT behandelt wurden, bestätigen die Ergebnisse der Wirksamkeit bei bereits vorbehandelten Patienten. Für den H2hH wird diegepoolte Phase II/III-Population verwendet.

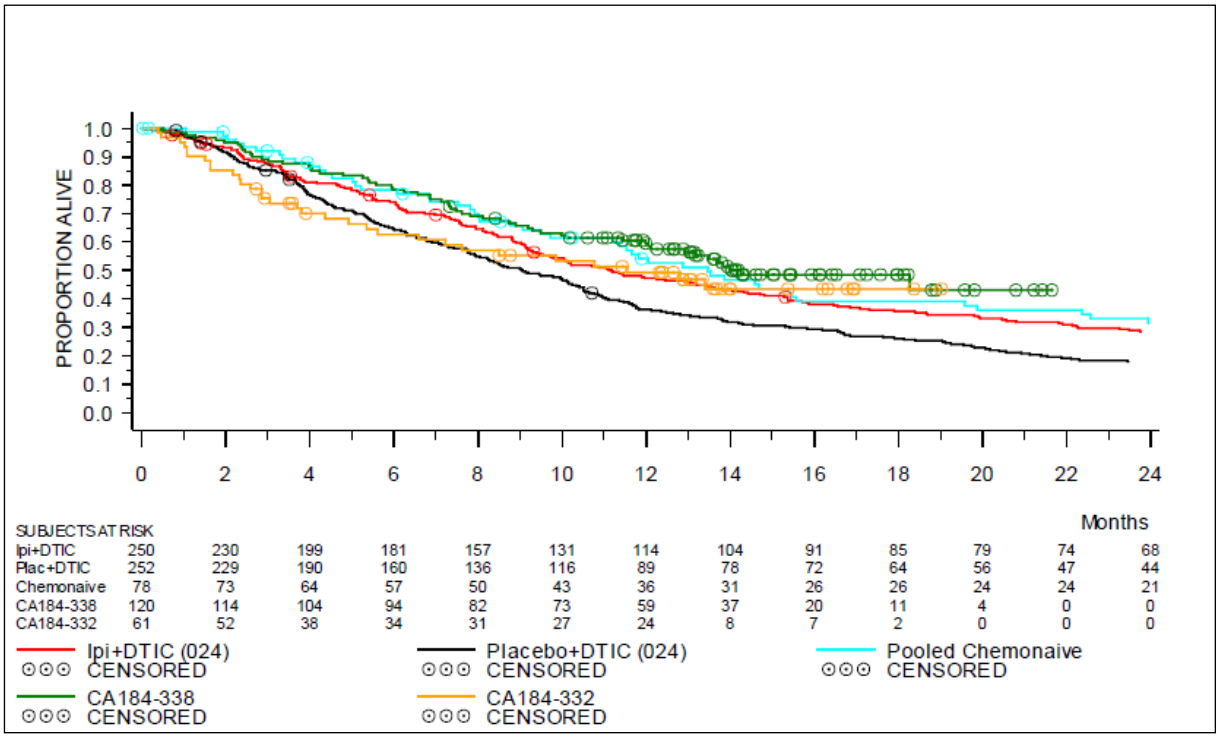
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens der therapienaiven Patienten, die mit IPI 3 mg in RCT behandelt wurden



Quelle: (62)

Abbildung 7 visualiert die Gegenüberstellung der Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens des DTIC-Studienarms der Studie CA184-024 mit denen der chemotherapienaiven Patienten, die IPI 3 mg in Studien erhalten haben. Der DTIC-Studienarms der Studie CA184-024 wird im H2hH verwendet.

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens der Studie CA184-024 für DTIC sowie der chemotherapienaiven Patienten, die IPI 3 mg in Studien erhalten haben



Quelle: (62)

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

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Überlebenszeitenanalysen auf Basis der Propensity Score Analyse für die H2hH dargestellt. Dabei wurden die patientenindividuellen Daten der einzelnen Therapiearme für Ipilimumab und DTIC aus den vorgestellten Studien unter Verwendung der Propensity Score Klassen verknüpft und pro Klasse das mediane Überleben und über alle Klassen das gewichtete Hazard Ratio mit 95% KI dargestellt. Hierzu werden alle chemo-therapienaiven Patienten der vorliegenden Ipilimumab Studien verwendet, die im hinzukommenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurden.

Für die H2hH ist das mediane Überleben pro Propensity Score Klasse in Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 und dargestellt. Das mediane Überleben für IPI3mg liegt in allen PS Klassen oberhalb des medianen Überlebens für DTIC. Die Kaplan-Meier Kurven pro PS Klasse in den Abbildung 8 unterstützen die gefundene Überlegenheit von IPI3mg über DTIC.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt medianes Gesamtüberleben (in Tagen) aus der Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

	Medianes Überleben IPI 3mg	95% KI	Medianes Überleben DTIC	95% KI
PS Klasse 1	601	421-1477	242	206-369
PS Klasse 2	626	408-1378	245	182-358
PS Klasse 3	857	535-NA	346	276-535
PS Klasse 4	506	367-1316	300	232-360
PS Klasse 5	444	338-1077	209	146-338

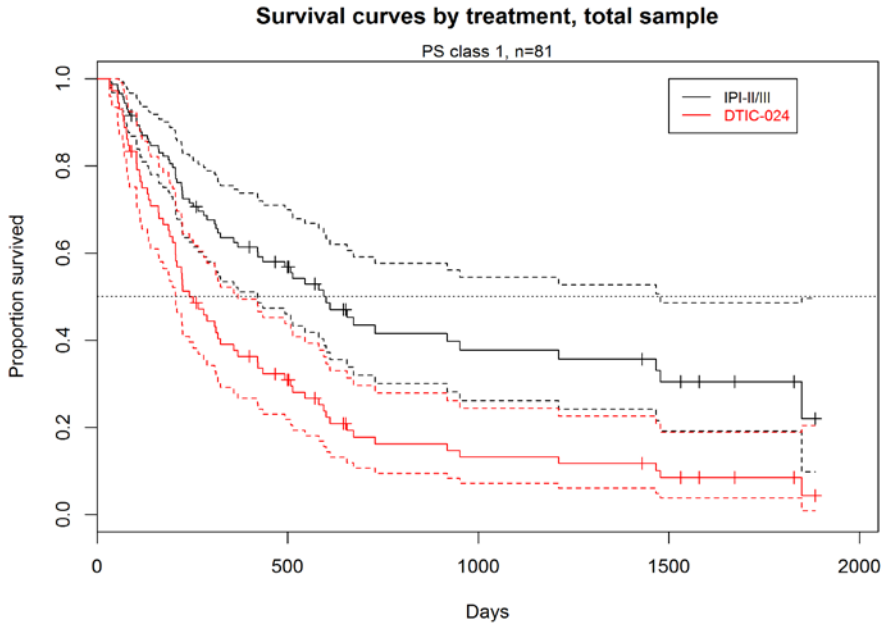
PS: propensity score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall
NA: Das obere Limit des 95% KI kann nicht berechnet werden, da nicht ausreichend viele Ereignisse vorliegen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt medianes Gesamtüberleben (in Monaten) aus der Metaanalyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

	Medianes Überleben IPI 3mg	95% KI	Medianes Überleben DTIC	95% KI
PS Klasse 1	20	14-49	8	7-12
PS Klasse 2	21	14-46	8	6-12
PS Klasse 3	29	18-NA	12	9-18
PS Klasse 4	17	12-44	10	8-12
PS Klasse 5	15	11-36	7	5-11

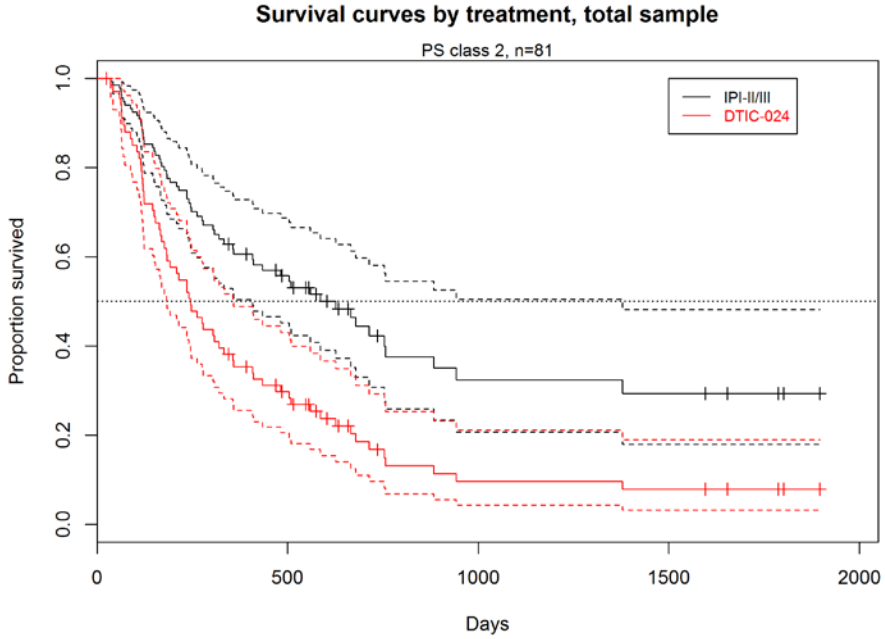
PS: propensity score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall
NA: Das obere Limit des 95% KI kann nicht berechnet werden, da nicht ausreichend viele Ereignisse vorliegen
Ein Monat = 30 Tage

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 1 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms



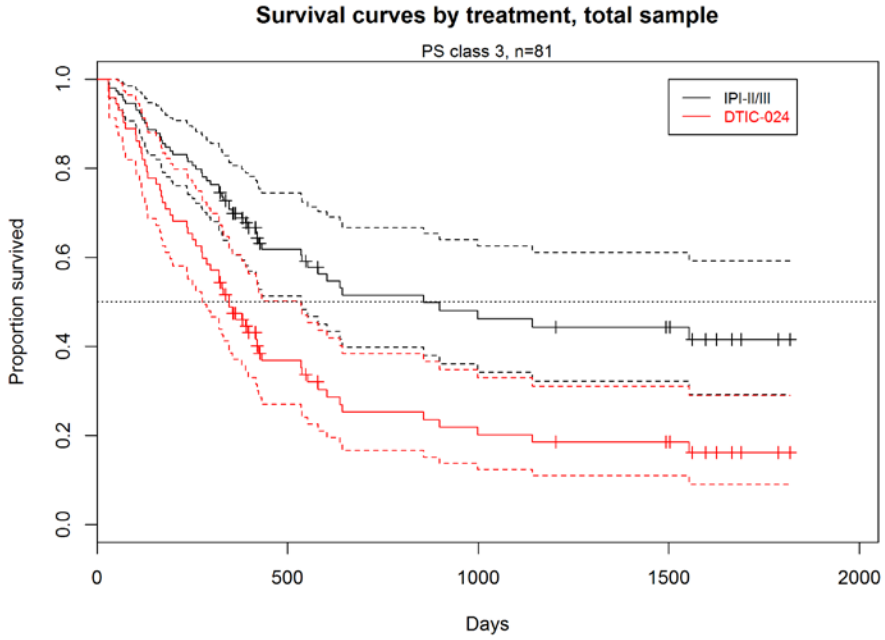
Anzahl Patienten unter Risiko: Tag 500 n=27; Tag 1000 n=11, Tag 1500 n=7
Quelle (19)

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 2 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms



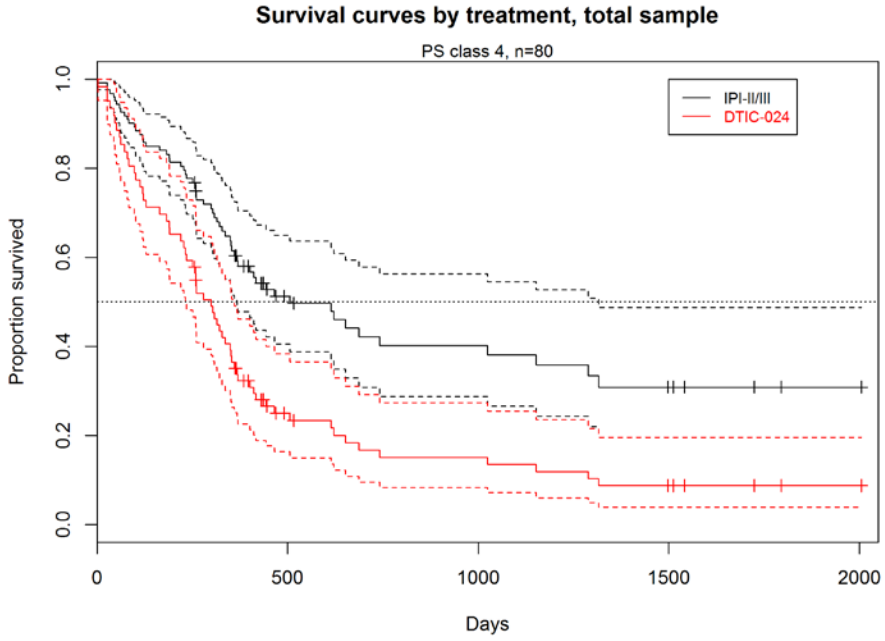
Anzahl Patienten unter Risiko: Tag 500 n=27; Tag 1000 n=7, Tag 1500 n=6
Quelle: (19)

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 3 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms



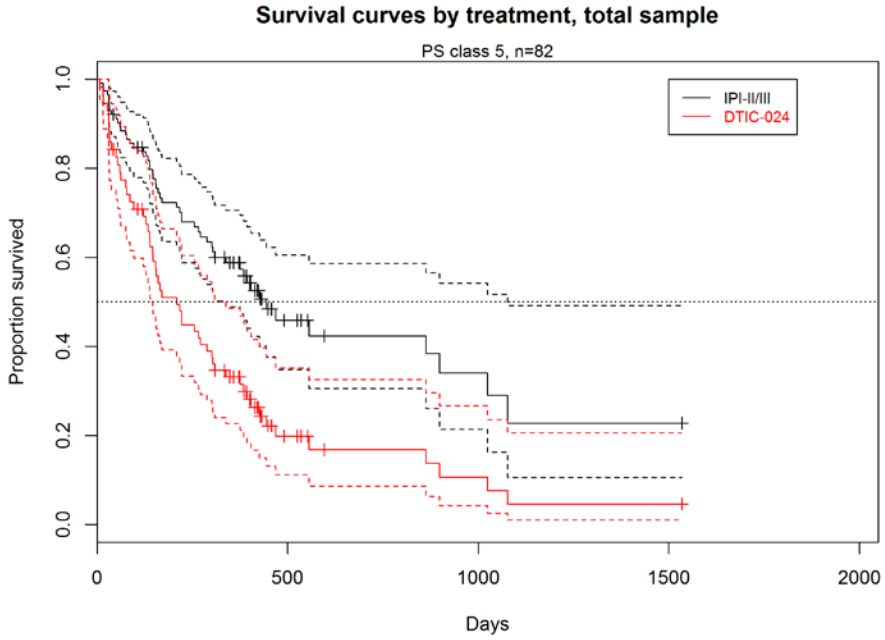
Anzahl Patienten unter Risiko: Tag 500 n=25; Tag 1000 n=13, Tag 1500 n=10
Quelle: (19)

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 4 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms



Anzahl Patienten unter Risiko: Tag 500 n=18; Tag 1000 n=11, Tag 1500 n=6
Quelle: (19)

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Propensity Score Klasse 5 mit 95% Konfidenzbereich (alle IPI 3mg Studien) des DTIC Arms



Anzahl Patienten unter Risiko: Tag 500 n=11; Tag 1000 n=4, Tag 1500 n=2
Quelle: (19)

Hazard Ratio des H2hH

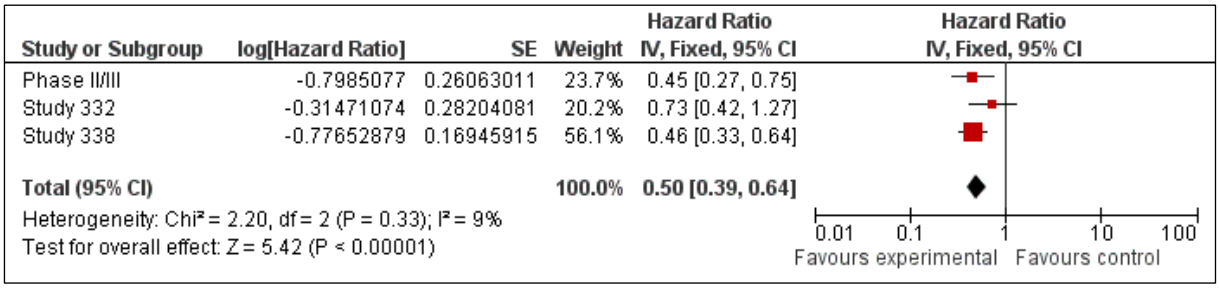
Im Cox PH Modell wurde die Zeit bis zum Ereignis als abhängige Variable und die Behandlung als unabhängige Variable verwendet. Die Analyse erfolgte stratifiziert für den Propensity Score und ergab für die Gesamtgruppe ein HR von 0,48 (95%KI: 0,37; 0,64) mit einem p-Wert vom Log-Rank Test von p<0,001.

Untersuchung auf Heterogenität

Die Untersuchung auf Heterogenität der Ipilimumab 3mg Studien wurde in einem separaten Cox PH Modell durchgeführt, in das nur Daten aus den Ipilimumab Studien eingeschlossen wurden. Hier wurde ein Log-Rank Test für den Faktor Studie (Phase II/III vs. Studie 332 vs. Studie 338) durchgeführt. Der Test erbrachte keinen Hinweis auf Heterogenität (p=0,46).

Zusätzlich wurde eine Metaanalyse zum Endpunkt Mortalität auf Basis aggregierter Daten für Ipilimumab vs. DTIC durchgeführt, d.h. auf Basis der Hazard Ratios der Einzelstudien, und in folgender Abbildung dargestellt s. Abbildung 13.

Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Ipilimumab versus Dacarbazin



Quelle: Eigene Berechnungen mit ReviewManager 5.0

In den gepoolten Phase II/III-Daten und der Studie 338 zeigten sich sehr ähnliche Punktschätzer mit naturgemäß breiteren Konfidenzintervallen als in der Gesamtgruppe aller Studien wegen des kleineren Stichprobenumfangs. In der Studie 332 zeigte sich dagegen kein signifikanter Unterschied von Ipilimumab 3mg zu DTIC.

Zwischen den Studien fand sich kein Hinweis auf Heterogenität (p=0,33), so dass die Studien zur Bewertung des Zusatznutzens in einer Metaanalyse zusammengefasst werden konnten. Die berechneten Hazard Ratios aus den individuellen gepoolten Patientendaten und aus der Metaanalyse auf Basis der aggregierten Daten waren mit Werten von 0.48 und 0.50 sehr ähnlich. Die leichte Abweichung erklärt sich durch die Verwendung von aggregierten Effektmaßen gegenüber patientenindividuellen Daten.

Zusammenfassende Bewertung

Der H2hH ergibt ein HR von 0,48 (95%KI: 0,37; 0,64) für den Vergleich von Ipilimumab gegenüber DTIC mit einem p-Wert von p<0,001. In den Ergebnissen der Ipilimumab 3 mg Einzelstudien, sowohl bei therapienaiven wie auch bei vorbehandelten Patienten, spiegelt sich das insbesondere auch in der Verdopplung der 1- und 2-Überlebensraten wieder.

4.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – H2hH

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

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

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

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

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Phase III (CS184-022, MDX010-020)	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben mit dem Fragebogen E-ORTC QLQ-C30 zum Zeitpunkt Woche 12 als Änderung zu Baseline. Die Analyse erfolgte auf Basis einer eingeschränkten ITT Population. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.
CA184-024	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben mit dem Fragebogen E-ORTC QLQ-C30 zum Zeitpunkt Woche 12 als Änderung zu Baseline. Die Analyse erfolgte auf Basis einer eingeschränkten ITT Population. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Phase III (CA184-022, MDX010-020)	hoch	ja	nein	nein	ja	hoch
CA184-024	niedrig	ja	nein	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Phase III RCTs als hoch eingestuft. Die Untersucher und Erheber der Endpunkte waren verblindet gegenüber der Behandlung der Patienten, die Auswertung wurde ohne Berücksichtigung der *drop-outs* durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden ausschließlich deskriptiv gemäß der geplanten Analysen adäquat berichtet. Zudem wurden die Studien als Vergleich von I-pilimumab gegen eine historische Kontrole Dacarbazin durchgeführt und nicht als RCT.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Änderungen von Baseline zu Woche 12 für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ipilimumab		**DTIC**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Global	14	-11,3 (16,5)	146	-6,45 (23,50)
Physisch	14	-5,5 (7,6)	147	-8,48 (20,71)
Rolle	14	-11,9 (22,1)	147	-10,88 (27,91)
Kognitiv	14	-6,0 (16,8)	147	-3,97 (17,59)
Emotional	14	0,0 (16,0)	147	1,97 (20,98)
Sozial	14	-7,1 (18,2)	147	-6,35 (26,05)
Fatigue	14	8,7 (17,0)	147	10,77 (23,03)
Nausea-Erbrechen	14	7,1 (23,3)	147	8,16 (19,45)

	Ipilimumab		DTIC	
Schmerz	14	6,0 (16,8)	147	5,33 (29,90)
Dyspnoe	14	-2,4 (20,5)	144	9,26 (21,39)
Appetitlosigkeit	14	7,1 (29,8)	147	9,98 (31,31)
Schlafstörungen	14	0,0 (26,1)	146	-0,23 (27,54)
Verstopfung	14	-7,1 (19,3)	145	8,28 (25,01)
Diarrhoe	13	2,6 (25,3)	147	1,36 (16,03)
Finanzieller Einfluß	14	7,1 (19,3)	144	-0,23 (22,12)
Quellen: für DTIC: Studie CA184-024 Tabelle S.10.4 (55); für Ipilimumab: Studien MDX10-20 und CA184-022 (61)				

In der Studie CA184-022 sind für Ipilimumab Daten von fünf Patienten verfügbar, in der Studie MDX010-020 deren 9, so dass nur die gepoolten Daten dargestellt werden. In Modul 5 sind auch die deskriptiven Ergebnisse der Einzelstudien verfügbar.

Insgesamt liegen die berichteten Änderungen von Baseline zu Woche 12 für Ipilimumab und DTIC in einem ähnlichen Rahmen, so dass anhand der verfügbaren Daten nicht von einem patientenrelevanten Unterschied in der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter einer Therapie mit Ipilimumab bzw. DTIC im EORTC QLQ-C30 ausgegangen werden kann.

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

Die Daten der Studien CA184-022 und MDX010-020 wurden gepoolt, da nur in fünf bzw. neun Patienten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlagen, sodass die Ergebnisse bereits im obigen Abschnitt für die gepoolten Analysen dargestellt wurden.

4.3.1.3.3 Tumorbedingte Morbidität – H2hH

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

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

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

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

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

Die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome während / durch eine Arzneimitteltherapie ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt. Im Anwendungsgebiet ist jedoch die Operationalisierung für die Erhebung in klinischen Studien nicht etabliert; auch da es grundsätzlich schwer zuzuordnen ist, welche Veränderungen der Intervention und welche dem Voranschreiten des Melanoms zuzuschreiben sind. Systematisch untersucht und diskutiert hat B-MS diese Problematik im Rahmen des Antrags auf Beratung zur Präzisierung der Anforderungen an die Befristung des G-BA Beschlusses zu Ipilimumab vom 02.08.2012 (17), (18). In den Studien mit Ipilimumab konnten daher bislang keine melanomspezifischen Morbiditätsendpunkte untersucht werden und liegen diesem Dossier folglich nicht vor.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht anwendbar

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 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht anwendbar

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

Nicht anwendbar

4.3.1.3.4 Verträglichkeit – H2hH

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

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

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

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

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

Der Endpunkt Verträglichkeit wird im vorliegenden Dossier anhand von allen unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), sowie UE, die zum Therapieabbruch des Patienten geführt haben (UEA) operationalisiert und zur Prüfung des Vorliegens eines geringeren oder größeren Schadens verwendet. Auf die Darstellung therapieassoziierter (*drug-related*) unerwünschter Ereignisse (TAUE) wird in Konsistenz mit dem G-BA Beschluss Ipilimumab vom 02.08.2012 (17) verzichtet, der hier der IQWiG-Bewertung folgt, dass die Einstufung von UEs als therapieassoziiert als nicht ausreichend valide ansah (63). Es wird nur die Gesamtrate sowie die für Ipilimumab substanzspezifischen immunvermittelten UE (irUE) berichtet.

Ein UE (*treatment-emergent adverse event*) ist dabei jedes bei einer Versuchsperson auftretende unerwünschte medizinische Ereignis, das zum oder nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der jeweiligen Studie begann. Ein Ereignis wurde ebenfalls als UE gezählt, wenn sich ein, vor Behandlung mit der Studienmedikation existierendes UE, zu oder nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Studie

verschlechterte. Dabei muss das unerwünschte Ereignis keinen kausalen Zusammenhang zur Studiendurchführung haben.

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

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

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

Ein irUE *(immune-related treatment-emergent adverse event)***,** als Unterkategorie der TAUE (*treatment-emergent adverse event*) wurde definiert als ein UE unbekannter Ätiologie, das von den Untersuchern als „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „eindeutig“ mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehend berichtet wurde oder unbekannter Ursache war. Die Klassifizierung als immunvermittelt wurde über ein Programm nach einer vordefinierten Liste der Gruppenbezeichnungen festgelegt. Ein entsprechendes SUE wurde als irSUE definiert.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studien	Endpunkt	Operationalisierung
	UE, SUE, UEA	
Phase II/III, 024		Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE, SUE, UE3+4 bzw. UEA innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
338		Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE, SUE, UE3+4 bzw. UEA retrospektiv erhoben seit Beginn der Behandlung. Die UE wurden durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde.

Studien	Endpunkt	Operationalisierung
	TAUE, irUE, irSUE	
Phase II/III, 024		Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines immunvermittelten UE oder SUE innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Klassifizierung als immunvermittelt wurde über ein Programm nach einer vordefinierten Liste der Gruppenbezeichnungen festgelegt. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
338		Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines immunvermittelten UE oder SUE seit Behandlungsbeginn, retrospektiv erhoben vom jeweiligen Prüfarzt. Die Klassifizierung als immunvermittelt wurde über ein Programm nach einer vordefinierten Liste der Gruppenbezeichnungen festgelegt. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde.

Für die Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens werden die Kategorien UE, SUE und UEA verwendet. Als weitere rein deskriptive Untersuchung des Sicherheitsprofils von Ipilimumab gegenüber der ZVT DTIC werden zudem die Inzidenzraten der irUE der einzelnen Studien gegenübergestellt. Für diese wurden keine Effektmaße berechnet, da sich diese UE bereits in der Kategorie UE finden und zum anderen die Daten einer H2hH verwendet werden, so dass nur die generellen UE Kategorien für die Bestimmung eines Schadens interpretiert werden sollten. Zudem hat der G-BA in seiner bestehenden Beschlussfassung zu Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten der Behandelbarkeit der unter Ipilimumab auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere der immunvermittelten Nebenwirkungen bereits Rechnung getragen.

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	VerblindungEndpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Phase II/III, 024	UE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Hoch
	SUE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Hoch
	UEA	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Hoch
	irTAUE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Hoch
	irTASUE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Hoch
338	UE	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
	SUE	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
	UEA	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
	irTAUE	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
	irTASUE	Hoch	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit wird für die Studien Phase II/III und 024 als hoch eingestuft. Die Untersucher und Erheber der Endpunkte waren verblindet gegenüber der Behandlung der Patienten, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt und alle Ergebnisse wurden wie im SAP vordefiniert adäquat berichtet.

Die H2hH vergleicht die Metaanalyse von Ipilimumab gegen eine historische Kontrolle Dacarbazin und ist keine RCT. Zwar wurden die Studienpopulationen durch eine Propensity Score Analyse angeglichen, allerdings nur für bekannte Baseline Charakteristika. Somit ist eine Verzerrung nicht auszuschließen. In der Studie 338 wurde der Endpunkt retrospektiv erhoben und weicht damit von den Standards von RCTs deutlich ab, da davon ausgegangen werden muss, dass die UE Rate unterschätzt wird. Daher ist für die Phase II/III und die Studie 024 als auch für die Studie 338 das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft worden.

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

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-49 stellt die Anzahl der Patienten mit UE, SUE, UEA sowie irUE und irSUE in den eingeschlossen Studien dar. In UE und SUE sind die Raten beifür Patienten mit Ipilimumab 3

mg vergleichbar untereinander sowie gegenüber dem DTIC-Arm der Studie CA184-024. Iin der Tendenz ist die Rate der UEA für Ipilimumab sogar geringer, was, wirksamkeitsbe-dingt, durch auf die geringeren niedrigere Raten an KrankheitsprogressenProgressen bei Pati-enten in den Ipilimumab-Therapiestudien und –armen zurückgeführt werden könnte. Immun-vermittelte UE sind erwartungsgemäß unter Ipilimumab höher als unter DTIC, über die Studi-en hinweg für Ipilimumab 3 mg aber vergleichbar.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den EndpunktVerträglichkeit aus den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulationen der Einzelstudien)

Studie	Behand-lungsarm	N	UE	SUE	UEA	irUE	irSUE
				Anzahl der Patienten (%)			
CA184-004	3 mg/kg IPI	40	39 (97,5)	18 (45,0)	5 (12,5)	22 (55,0)	6 (15,0)
	10 mg/kg IPI	42	38 (90,5)	20 (47,6)	11 (26,2)	28 (66,7)	6 (14,3)
CA184-022[1]	0,3 mg/kg IPI	72	68 (94,4)	26 (36,1)	9 (12,5)	19 (26,4)	0
	3 mg/kg IPI	71	69 (97,2)	35 (49,3)	7 (9,9)	46 (64,8)	8 (11,3)
	10 mg/kg IPI[1]	71	71 (100,0)	38 (53,5)	19 (26,8)	50 (70,4)	18 (25,4)
MDX010-008[2]	3 mg/kg IPI	39	39 (100,0)	11 (28,2)	1 (2,6)	21 (53,8)	4 (10,3)
	3 mg/kg IPI+DTIC	35	35 (100,0)	13 (37,1)	3 (8,6)	23 (65,7)	5 (14,3)
	Crossover-Zyklus	13	13 (100,0)	6 (46,2)	0	4 (30,8)	0
MDX010-020	3mg/kg Ipi +gp100	380	374 (98,4)	156 (41,1)	35 (9,2)	220 (57,7)	41 (10,8)
	3 mg/kg Ipi	131	127 (96,9)	56 (42,7)	17 (13,0)	81 (61,8)	18 (13,7)
	gp100	132	128 (97,0)	52 (39,4)	5 (3,8)	42 (32,1)	1 (0,8)
CA184-338[3]	3 mg/kg	120	72 (60,0)	19 (15,8)	12 (10,0)	63 (52,5)	k.A.
CA184-024	10 mg/kg IPI+DTIC	247	244 (98,8)	170 (68,8)	114 (46,2)	187 (75,7)	91 (36,8)
	DTIC	251	236 (94,0)	121 (48,2)	46 (18,3)	77 (30,7)	3 (1,2)

IPI= Ipilimumab, DTIC= Dacarbazin, k.A.= keine Angabe, KI= Konfidenzintervall, N= Anzahl, UE= unerwünschte Ereignisse, SUE= schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UEA= schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch des Patienten geführt haben, irUE= immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, irSUE= immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Quellen: Es werden die Information aus dem entsprechenden CSR verwendet: Für CA184-004 (29), CA184-022 (38), CA184-024 (55), (MDX010-008 (42), MDX010-020 (34), CA184-338 (Interims-Report vom 8.5.2013) (41). Es liegen keine Verträglichkeitsdaten für die Studie CA184-332 vor.

1. Cut-off date 12.11.2007

2: Im klinischen Studienbericht werden die UEs des initialen Zyklus für die beiden Behandlungsarme sowie die UEs für den Crossover-Zyklus ausgewiesen.

3: Im klinischen Studienbericht (Interimsanalyse) werden die UEs der Induktionsphase ausgewiesen, es handelt sich um eine Beobachtungstudie.

Tabelle 4-50 stellt die TAUE in der Induktionsphase der therapienaiven Patienten aus der Studie 338 sowie der gepoolten Phase II/III der Verträglichkeit der vorbehandelten Patienten aus der zulassungsrelevanten Studie MDX010-020 gegenüber. Da es sich bei der Studie 338 um eine retrospektive Studie handelt, sind die berichtete Gesamtrate der TAUE erwartungsgemäß geringer, für alle anderen berichteten TAUE zeigt sich über die Studien hinweg ein vergleichbares Profil.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für TAUE aus Studien mit Ipilimumab Monotherapie 3mg/kg (Sicherheitspopulationen der Einzelstudien und gepoolte Analyse, Induktionsphase)

	CA184338 Therapienaiv (N=120)	Phase II/III[1] Chemotherapienaiv (N=75)	MDX01020 mit Vortherapie (N=131)
Therapieassoziierte UE während der Induktionsphase Jeglichen Grades Grad ≥3	65 (54,2) 20 (16,7)	61 (81,3) 10 (13,3)	103 (78,6) 27 (20,6)
Therapieassoziierte UE während der Induktionsphase, die zum Therapieabbruch führten Jeglichen Grades Grad ≥3	11 (9,2) 9 (7,5)	5 (6,7) 2 (2,7)	13 (9,9) 9 (6,9)
1: gepoolte Daten chemotherapienaiver Patienten aus RCT (CA184-004, CA184-022,MDX010-008, MDX010-020), die mit Ipilimumab 3mg/kg (Induktionsregime/ Monotherapie) untersucht wurden Quelle: Die Angaben zu den gepoolten Analysen sind den Tabellen 31 des Bewertungsberichts des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zur Indikationserweiterung des Medikaments Yervoy vom 24.10.2013 entnommen (62).			

Zur realistischen klinischen Einordnung sind die substanzspezifischen Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. In der deskriptiven Gegenüberstellung der Tabelle 4-51 der Einzelergebnisse ist die Anzahl der als therapieassoziiert eingestuften UE (TAUE) unter Ipilimumab 3 mg gegenüber DTIC vergleichbar. Es treten jedoch, wie zu erwarten ist, bei mehr Patienten mit Ipilimumab irTAUE und irTASUE als im DTIC-Arm auf. Ein Vergleich der organspezifischen unerwünschten Ereignisse unter dem Chemotherapeutikum DTIC steht noch aus.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Anzahl der Patienten mit TAUE und irUE (Sicherheitspopulationen)

	MDX010-020 IPI 3mg/kg N = 131 n (%)	Ph II/III[1] IPI 3mg/kg N = 75 n (%)	CA184-024 DTIC N = 251 n (%)
Patienten mit jeder Art von TAUE[#]	106 (80,9)	61 (81,3)	193 (76,5%)

Immunvermittelte UE (irUE)			
irUE	81 (61,8)	48 (64,0)	77 (30,7)
irUE3	21 (16,0)	7 (9,3)[1]	5 (2,0)
irSUE	18 (13,7)	k. A.	3 (1,2)
irUEA	11 (8,4)	k. A.	k.A.
Letale irUE	2 (1,5)	1 (1.3)	1 (0,4)
Gastrointestinale irUE	39 (29,8)	17 (22,7)	42 (16,7)
irUE≥3 bzw. irUE3+4[2]	11 (8,4)	5 (6,7)	0
Hepatische irUE	5 (3,8)	1 (1,3)	15 (6,0)
irUE≥3 bzw. irUE3+4[2]	1 (0,8)	0	5 (2,0)
Endokrine irUE	10 (7,6)	2 (2,7)	2 (0,8)
irUE≥3 bzw. irUE3+4[2]	5 (3,8)	0 (0)	0
irUE der Haut	56 (42,7)	39 (52.0)	26 (10,4)
irUE≥3 bzw. irUE3+4[2]	2 (1,5)	1 (1.3)	0
Andere irUE	6 (4,6)	k. A.	12 (4,8)
irUE≥3 bzw. irUE3+4[2]	3 (2,3)	k. A.	k. A.

ir: immunvermittelte; k.A: keine Angabe; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE; TAUE: therapieassoziierte UE; UEA: UE, die zum Therapieabbruch geführt haben; UE3: UE ≥ Grad 3, irUE3+4: UE von Grad 3+4
1: ausgewiesen werden gemäß des CSR der gepoolten Analyse die (ir)TAUE während der Induktionsphase
2: für die Studie MDX010-020 sowie den gepoolten Analysen werden in den CSR nur die irUE≥3 berichtet, während im CSR der CA 184-024 nur die irUE3+4 berichtet werden.
Quellen: CSR MDX010-020 Tabellen 7.1.1, 7.13.1, 7.14.1, und 7.15.1(34) ; CSR 024 Tabellen 8.5.2 und 8.6.1(55); CSR Pooled 3 mg Data Tabellen 5 und 6 (59)

H2hH

Die untersuchten Kategorien der unerwünschten Ereignisse sind in folgender Tabelle deskriptiv dargestellt. Da die Studie 338 als Beobachtungsstudie nicht nach den strengen Richtlinien von RCT durchgeführt und die Daten retrospektiv erhoben wurden, werden die Ergebnisse nicht mit dem DTIC Therapiearm der Studie 024 verglichen. Die Effektmaße für den Vergleich von Ipilimumab gegen die ZVT DTIC wurden daher im Folgenden nur für den Vergleich der Therapiearme der RCTs durchgeführt.

Tabelle 4-52: Anzahl der Patienten mit UE zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH (Sicherheitspopulationen der RCT)

Endpunkt	**IPI 3mg Phase II/III (n=78)**	**DTIC Studie 024 (n=250)**
UE	72 (92%)	234 (93%)
SUE	20 (26%)	108 (43%)
UEA	6 (8%)	40 (16%)

DTIC: Dacarbazin ,IPI: Ipilimumab, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende UE, UEA: UE, die zum Therapieabbruch geführt haben

In Tabelle 4-53 ist das Relative Risiko für Ipilimumab 3mg gegenüber DTIC dargestellt. Für keine UE Kategorie findet sich ein Unterschied zu DTIC.

Tabelle 4-53: Ergebnisse des Endpunkts Verträglichkeit zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH (Sicherheitspopulationen der RCT) – Relatives Risiko

Endpunkt	RR	95% KI	p-Wert
UE	1,06	0,67-1,9	0,81
SUE	0,94	0,44-1,78	0,86
UEA	0,86	0,20-2,41	0,80

KI: Konfidenzintervall, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende UE, UEA: UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, RR: Relatives Risiko

Zeit bis zum ersten UE (Time-to-Event Analysen)**:**

Da die Nachbeobachtungszeiten in den Studien unterschiedlich war, wurde zusätzlich zum RR auch eine Time-to-Event Analyse für die vier UE-Kategorien durchgeführt. Dabei wurde auf Basis eines Cox Proportional Hazard Modells das Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall berechnet. Die Analysen basieren auf 25 der insgesamt 78 Patienten der Phase II/III Studien für Ipilimumab, da nur in diesen alle für den Propensity Score benötigten Baseline Charakteristika verfügbar waren.

In Tabelle 4-54 sind die Hazard Ratios mit 95%Konfidenzintervallen für die vier UE-Kategorien dargestellt. Insgesamt findet sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil für Ipilimumab und DTIC für die UE und numerische aber nicht signifikante Vorteile für Ipilimumab in den anderen drei Kategorien.

Tabelle 4-54: Ergebnisse des Endpunkts Verträglichkeit zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH (Sicherheitspopulationen der RCT) – Hazard Ratio

Endpunkt	HR	95% KI
UE	1.00	0.65-1.54
SUE	0.95	0.48-1.90
UEA	0.90	0.27-2.98

HR: Hazard Ration, KI: Konfidenzintervall, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende UE, UEA: UE, die zum Therapieabbruch geführt haben

In Tabelle 4-55 ist die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis pro Propensity Score Klasse dargestellt. Auf eine Darstellung für die Gesamtgruppe wurde verzichtet, da die medianen Zeiten zwischen den Klassen stark voneinander abweichen und somit eine Darstellung für die Gesamtgruppe nicht interpretierbar ist. Wegen der kleinen Stichprobengröße für Ipilimumab konnten die oberen Grenzen nicht berechnet werden. Für UEA konnte ebenfalls keine mediane Zeit berechnet werden. Für die UE findet sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der medianen Zeit (in Tagen) bis zum ersten Ereignis für den Endpunkt Verträglichkeit zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH (Sicherheitspopulationen der RCT)

UE	**IPI 3mg**	**95% KI**	**DTIC**	**95% KI**
PS Klasse 1	2	1-22	2	1-6
PS Klasse 2	4	2-17	4	2-10
PS Klasse 3	2	2-23	2	2-14
PS Klasse 4	2	1-22	2	2-20
PS Klasse 5	4	1-25	4	2-22
SUE	**IPI 3mg**	**95% KI**	**DTIC**	**95% KI**
PS Klasse 1	112	40-Na	106	57-Na
PS Klasse 2	120	74-Na	110	81-Na
PS Klasse 3	Na	78-Na	Na	116-Na
PS Klasse 4	Na	Na-Na	Na	Na-Na
PS Klasse 5	Na	Na-Na	Na	Na-Na
UEA	**IPI 3mg**	**95% KI**	**DTIC**	**95% KI**
n.a.				

DTIC: Dacarbazin, IPI: Ipilimumab, KI: Konfidenzintervall, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende UE, UEA: UE, die zum Therapieabbruch geführt haben PS: Propensity Score

Zusammenfassende Diskussion

Hinsichtlich des Relativen Risiko von Ipilimumab 3mg gegenüber DTIC findet sich in keiner Kategorie ein Unterschied. Auch hinsichtlich der Hazard Ratios zeigen keine Unterschiede in den anderen drei Kategorien. Dies bestätigen auch die Ergebnisse aus den Einzelstudien.

Die Anzahl der als therapieassoziiert eingestuften UE (TAUE) von Ipilimumab 3 mg gegenüber DTIC ist vergleichbar. In der deskriptiven Gegenüberstellung der Einzelergebnisse treten, wie zu erwarten war, bei mehr Patienten mit Ipilimumab irTAUE und irTASUE als im DTIC-Arm des H2hH auf. Ein Vergleich der organspezifischen unerwünschten Ereignisse unter dem Chemotherapeutikum DTIC steht noch aus

Zur genaueren klinischen Einordnung sind die substanzspezifischen Nebenwirkungsprofile und ihre Behandelbarkeit und Reveribilität zu berücksichtigen, die vor allem auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen zurückgeführt werden können (s. dazu auch Modul 2.1.2). Das Therapieregime von DTIC besteht aus einzelnen Zyklen zumeist repetitiver Schemata. Die direkte Wirkung der zytostatischen Substanzklasse auf sich teilende Zellen und damit verbundende mögliche unerwünschte Allgemeinsymptome begleiten die Therapiezyklen, die teilweise durch prophylaktische supportive Behandlung kompensiert werden können. Das Nebenwirkungsprofil einer Immuntherapie mit Ipilimumab folgt einer anderen Ätiologie, Pathogenese und Kinetik. Die Aktivierung antitumoraler T-Lymphozyten durch Blockade von CTLA-4 ist das Ergebnis einer immunologischen Kaskade, die Zeit braucht. Dem Wirkmechanismus entsprechend kann es zu unerwünschten, zumeist inflammatorischen Ereignissen an anderen Organsystemen kommen. Diese sind Ausdruck der patientenindividuell heterogenen Immunaktivierung, die auch nicht-tumorale Gewebe entzündlich verändern kann. In den meisten Fällen sind diese irUE durch umgehende, immunsuppressive Maßnahmen behandelbar und so auch zeitlich zu begrenzen.

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

Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da für den Vergleich von Ipilimumab gegenüber DTIC nur Gesamtdaten der Ipilimumab Phase II/III Studien verwendet wurden, die im gesamten Dossier als Äquivalent einer Studie dargestellt werden, da die Anzahl Patienten im neuen Anwendungsgebiet sehr begrenzt war (insgesamt 78 Patienten, von denen nur 25 in die inferenzstatistische Analyse aufgenommen werden konnten, da für die übrigen Patienten Daten für die Propensity Score Analyse fehlten). Daher wurden die Einzelstudien nicht einzeln, sondern als ein Datensatz aus allen verfügbaren Phase II/III dargestellt.

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.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – H2hH

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.

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

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

Für die Subgruppen Geschlecht, Alter (<65 vs.≥65 Jahre) und ECOG (0vs.≥1) wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens durchgeführt:

Geschlecht: In Männern lag das HR von IPI 3mg vs. DTIC bei 0,51 (95%KI: 0,36; 0,72; p<0,01), in Frauen bei 0,48 (95%KI: 0,30; 0,79; p<0,01). Die Unterschiede waren sehr gering zur Gesamtgruppe, so dass nicht von einer Interaktion auszugehen ist.

Alter (≤65 vs. >65 Jahre): In der Altersgruppe 65 Jahre und jünger zeigte sich ein HR für IPI 3mg vs. DTIC von 0,39 (95%KI: 0,27; 0,57; p<0.001) mit signifikanten Vorteilen für IPI 3mg. In der Gruppe der über 65 Jährigen lag das HR dagegen bei 0,71 (95%KI: 0,46; 1,10; p=0.12) und zeigte keinen Unterschied zwischen IPI 3mg und DTIC. Hier kann von einer deutlichen Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung ausgegangen werden, so dass der Behandlungseffekt hauptsächlich auf die Gruppe der jüngeren Patienten zurückzuführen ist.

ECOG (0 vs.≥1): In Patienten mit ECOG=0 lag das HR für IPI 3mg vs. DTIC bei 0,48 (95%KI: 0,32; 0,70; p<0.001), in Patienten mit ECOG≥1 bei 0,45 (95%KI: 0,30; 0,69; p<0.01), wobei das HR in der Gesamtgruppe bei 0,48 (95%KI: 0,37; 0,64; p<0.001) lag. Es scheint also keine Interaktion zwischen ECOG Status und Behandlung vorzuliegen.

Subgruppenanalysen nach BRAF-Status waren nicht möglich, da diese Daten v.a. in der vorliegenden Studie zu DTIC nicht erhoben wurden (28). Da es keinen Hinweis gibt, dass der Mutationsstatus die Wirksamkeit von Ipilimumab oder DTIC beeinflusst, ist es zulässig, die vorliegenden Ergebnisse zu übertragen.

Im vorliegenden Dossier wurde zum Nachweis des Zusatznutzens von IPI 3mg ein Vergleich zu DTIC mittels einer historischen Kontrollstudie vorgenommen. Zur Angleichung der Patientenpopulationen der Ipilimumab Studien und der historischen Kontrolle wurde ein Matching unter Verwendung der Propensity Scores verwendet (siehe hierzu auch Kapitel 4.2.5.3). Um eine bestmögliche Anpassung zu erreichen, wurden die Propensity Scores pro Subgruppe angepasst. Daher wurde auf Tests auf Interaktion von Subgruppe und Behandlung aufgrund der unterschiedlichen Anpassungen der Populationen in den Subgruppen und den daraus resultierenden Ungleichheiten der Zusammensetzung der Patienten in den Subgruppen verzichtet, da die Ergebnisse nicht interpretierbar wären.

4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität bestätigen für die Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, dass Ipilimumab eine Chance auf Langzeitüberleben ermöglicht, unabhängig von einer Vorbehandlung: Auch im hinzukommenden Anwendungsgebiet zeigt der H2hH die erhebliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Ipilimumab durch die„dramatische“ Verbesserung des medianen Überlebens gegenüber DTIC (HR = 0,48 (95 % KI: 0,37; 0,64). Das bestätigt den Zusatznutzen bei vorbehandelten Patienten gegenüber BSC (HR = 0,66 (0,51; 0,87)) und spiegelt sich in der annähernden Verdopplung des 1- und 2-Jahresüberlebens gegenüber DTIC bzw. BSC in den Einzelstudien wieder.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität können Ergebnisse aufgrund der kleinen Patientenzahlen ausschließlich deskriptiv gemäß der im Statistischen Analyseplan geplanten Auswertungen dargestellt werden. Insgesamt liegen die berichteten Änderungen von Baseline zu Woche 12 für Ipilimumab und DTIC in einem ähnlichen Rahmen. Die verfügbaren Daten des EORTC QLQ-C30 erlauben nicht, von einem patientenrelevanten Unterschied in der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter einer Therapie mit Ipilimumab bzw. DTIC auszugehen..

Die Ergebnisse zu dem patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen vergleichbare Häufigkeit von Patienten mit UE , SUE sowie mit UE, die zum Therapieabbruch führten. Betrachtet man deskriptiv die Ergebnisse der zulassungsrelevanten randomisierten Phase II und III Studien im Anwendungsgebiet (MDX010-020 für alle vorbehandelten Patienten und die PhII/III für therapienaive Patienten) bestätigt sich dieses Bild. Zur klinischen Einordnung sind die substanzspezifischen Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen; auch hier ist die Anzahl der als therapieassoziiert eingestuften UE (TAUE) von Ipilimumab 3 mg gegenüber DTIC

vergleichbar. In der deskriptiven Gegenüberstellung der Einzelergebnisse treten, wie zu erwarten ist, bei mehr Patienten mit Ipilimumab irTAUE und irTASUE als im DTIC-Arm des H2hH auf. Ein Vergleich der organspezifischen unerwünschten Ereignisse unter DTIC steht noch aus.

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 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

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 Studien (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.

Eine Darstellung der Studien zur vom G-BA benannten ZVT Dacarbazin, bzw. Vemurafenib entfällt, da B-MS zu beiden Wirkstoffen keine eigenen Studien durchgeführt hat.

Tabelle 4-56: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit den ZVT Dacarbazin und Vemurafenib

	Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme[1]
	Ohne Ergebnis				

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche

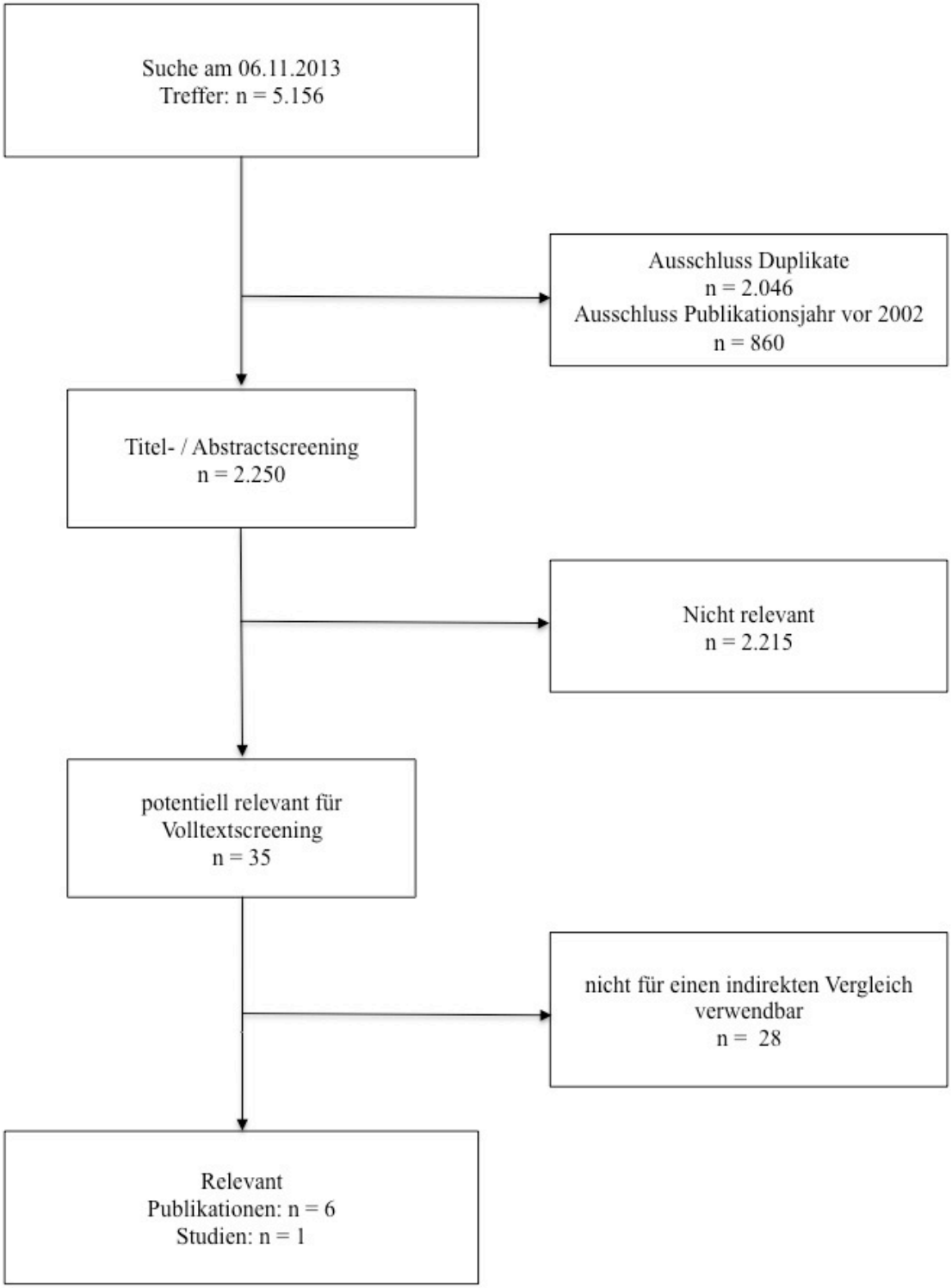
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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.

Eine bibliographische Recherche wurde wie unter Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben durchgeführt. Das Ergebnis des Selektionsprozesses ist in nachfolgendem Flussdiagramm dargestellt.

Anhand Titel und Abstract wurden 35 Publikationen zu 16 Studien als relevant eingestuft, allerdings konnte bereits aufgrund der im Abstract benannten Interventionsarme sichergestellt werden, dass ein indirekter Vergleich mit Ipilimumab für Dacarbazin nicht durchführbar ist so dass auf eine Bewertung der Studien zu Dacarbazin im Volltext verzichtet wurde. Eine Studie zu Vemurafenib (die Zulassungsstudie BRIM3) wurde für einen indirekten Vergleich eingeschlossen.


Suche am 06.11.2013
Treffer: n = 5.156
Ausschluss Duplikate
n = 2.046
Ausschluss Publikationsjahr vor 2002
n = 860
Titel- / Abstractscreening
n = 2.250
Nicht relevant
n = 2.215
potentiell relevant für
Volltextscreening
n = 35
nicht für einen indirekten Vergleich
verwendbar
n = 28
Relevant
Publikationen: n = 6
Studien: n = 1

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 4-6 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-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.]

Anhand der Registereinträge konnten acht Studien als relevant eingestuft werden, allerdings konnte bereits aufgrund der im Abstract benannten Interventionsarme sichergestellt werden, dass für sieben Studien ein indirekter Vergleich mit Ipilimumab nicht durchführbar ist so dass auf eine Bewertung dieser Studien im Volltext verzichtet wurde. Es verblieb eine Studie zu Vemurafenib, die für den indirekten Vergleich eingeschlossen wurde.

Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern sind in Tabelle 4-57 aufgeführt.

Tabelle 4-57: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
NO25026 (BRIM3)	clinicaltrials.gov [NCT01006980], EUCTR [2009-012293-12], PharmNet.Bund [2009-012293-12]	Nicht zutreffend	Ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Für einen indirekten Vergleich konnte lediglich eine Studie mit dem Wirkstoff Vemurafenib (BRIM 3) identifiziert werden

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-57 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.

Die Recherchen wurden im November 2013 durchgeführt, für Details zur bibliograpischen Recherche s. Anhang 4-A und zur Studienregisterrecherche s. Anhang 4-B.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1, 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 4-58: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienkategorie**			**Verfügbare Datenquellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**Gesponsorte 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						
Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Indirekter Vergleich						
BRIM 3	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012293-12	(64), (65), (66), (67), (68), (69)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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 Studienpopulation

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 Anhang4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib

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**
NO25026 (BRIM3)	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥18 Jahre), nicht vorbehandelte mit histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV)	Vemurafenib (n= 337) Dacarbazin (n= 338)	Aktiv, keine Patientenrekrutierung Periode 1: Ende klinischer Cut-off Periode 1: First patient in: Januar 2010 – klinischer Cut-off: Dezember 2010 – Dauer: 12 Monate Klinischer Cut-off nach Erreichen einer präspezifizierten Anzahl von Events (keine zeitlich definierte Studiendauer für die Interimsanalyse mit nachfolgender ‚early termination due to compelling efficacy') Periode 2: Ende Nachbeobachtung Periode 2: First patient in: Januar 2010 – Ende Nachbeobachtung: Mai 2014 (geplant) – Dauer: 54 Monate Datenschnitte vom 31. März 2011 und 03. Oktober 2011	Multizentrisch: USA, Deutschland, UK, Australien, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Schweden, Niederlande, Israel, Schweiz Periode 1: 1/2010 – 12/2010 Periode 2: 1/2010 – 5/2014	Ko-primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben; Sekundäre Endpunkte: Beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil gemäß National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Version 4.0) Patientenrelevante explorative Endpunkte: Lebensqualität (gemessen mit FACT-M, visueller Analogskala (Schmerz))
Quelle: im Wortlaut der Tabelle 4-6 dem Nutzendossier Modul 4A Vemurafenib vom 17.02.2012 entnommen (70)						

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib

Studie	**Vemurafenib**	**Dacarbazin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
NO25026 (BRIM3)	4 x 240 mg Filmtabletten je morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1.920 mg)	1.000 mg/m2 i.v. (bis zu 60 Minuten) an Tag 1 und alle drei Wochen (Zykluslänge: 3 Wochen)	Nicht zutreffend

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT zur Vergleichstherapie Vemurafenib (NO25026 BRIM 3)

Charakteristika	**Vemurafenib N=337**	**Dacarbazin N=338**
Alter (in Jahren):		
MW (SD)	55,2 (13,80)	52,6 (13,89)
Alter nach Kategorie (n (%))		
< 65 Jahre	244 (72)	270 (80)
≥ 65 Jahre	93 (28)	68 (20)
Geschlecht (n (%))		
Männer	200 (59)	181 (54)
Frauen	137 (41)	157 (46)
Ethnische Herkunft (n (%))		
Weiß	333 (99)	338 (100)
Hispanisch	2 (<1%)	0 (0)
Andere	2 (<1%)	0 (0)
M-Stadium (n (%))		
Nicht resezierbares Stadium IIIC	20 (6)	13 (4)
M1a	34 (10)	40 (12)
M1b	62 (18)	65 (19)
M1c	221 (66)	220 (65)
Tumorstadium (n (%))		
III	k.A.	k.A.
IV	k.A.	k.A.
ECOG-Performance Status (n (%))		
0	229 (68)	230 (68)
1	108 (32)	108 (32)

Charakteristika	Vemurafenib N=337	Dacarbazin N=338
Hirnmetastasen (n (%))		
Abwesend	333 (100)	332 (99)
Vorliegend	0	2 (<1%)
BRAF-Mutationstest zu jedem Zeitpunkt (n (%))		
Negativ	k.A.	k.A.
Positiv	k.A.	k.A.
Keine Angabe	k.A.	k.A.
Lokalisation des Primärmelanoms (n (%))		
Kutan	k.A.	k.A.
Nichtkutan	k.A.	k.A.
LDH (n (%))		
> ULN	142 (42)	142 (42)
≤ ULN	195 (58)	196 (58)

BSC= Best Supportive Care, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, gp100= Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), IPI= Ipilimumab, ITT= Intention to treat, k.A.= keine Angabe, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, mg= Milligramm, MW= Mittelwert, N= Anzahl, Pl= Placebo, SD= Standardabweichung (standard deviation), ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

1: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten.

2. Quelle/ Anmerkungen: entnommen Modul 4 des Dossiers zu Vemurafenib entsprechend der vorliegenden Daten (70).

Zusammenfassende Beschreibung der BRIM3 Studie zum Wirkstoff Vemurafenib

Für eine ausführliche Zusammenfassung der BRIM3 Studie wird auf Modul 4 des Dossiers zu Vemurafenib (70) verwiesen. An dieser Stelle erfolgt lediglich eine Kurzzusammenfassung.

In die randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbaren malignen Melanom im Stadium IIIC oder Stadium IV und gesicherter BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. 675 Patienten wurden in die zweiarmige Studie (Vemurafenib vs. Dacarbazin) randomisiert. Beide Behandlungen wurden bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod des Patienten fortgesetzt. Die wichtigsten Patienten- und Krankheitscharakteristika sind in Tabelle 4-61 dargestellt. Als Endpunkte wurden in der BRIM3 Studie das Gesamtüberleben (OV), progressionsfreies Überleben (PFS), beste Gesamtansprechrate (BORR), Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil sowie die Lebensqualität (HRQoL) erhoben.

und Sicherheitsprofil sowie die Lebensqualität (HRQoL) erhoben.

Insgesamt zeigen sich Unterschiede in den Populationen der Ipilimumab Studien und der Vemurafenib Studie, da für Ipilimumab chemotherapienaive Patienten unabhängig vom BRAF-Status eingeschlossen wurden, während in der BRIM3 therapienaive, BRAF-positive Patienten untersucht werden. Allerdings gibt es wederHinweise dafür, dass der Status chemo-

therapienaiv mit therapienaiv nicht angenähert werden kann, noch dafür, dass der BRAF-Status für die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab verändert (s. Modul 4.2.5.6), so dass hier keine für die Nutzenbewertung eklatanten Abweichungen in der Wirksamkeit und Sicherheit im relativen Vergleich zu Vemurafenib über den Brückenkomparator DTIC auszugehen ist. Auch für DTIC gibt es keine Hinweise, die einen Einfluss durch eine Immuntherapie oder BRAF-Status nahe legen.

Somit ist ein indirekter Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib mit dem Brückenkomparator DTIC trotz der Einschränkungen durchführbar als bestmögliche Evidenz für den Vergleich der beiden Präparate

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien für indirekte Vergleiche

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Phase II/III	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 332	nein	nein	nein	nein	nein	ja	hoch
Studie 338	nein	nein	nein	nein	nein	ja	hoch
Studie 024	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
BRIM3	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ipilimumab-Studien wurde bereits in Kapitel 4.3.1.2.2 diskutiert. Für die BRIM3 Studie wird der Einschätzung des IQWiG gefolgt (26).

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 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Mortalität**	**Verträglichkeit**		
	Gesamtüber-leben	UE	SUE	UEA
Phase II/III	ja[a]	ja[a]	ja[a]	ja[a]
Studie 332	ja[a]	nein	nein	nein
Studie 338	ja[a]	nein[ac]	nein[ac]	nein[ac]
Studie 024	ja[b]	ja[b]	ja[b]	ja[b]
BRIM3	ja	ja	ja	ja

a Nur Daten zu Ipilimumab; b Nur Daten zu Dacarbazin; c Daten zur Sicherheit liegen vor, allerdings wurden diese nicht nach dem Standard von RCTs, sondern retrospektiv erhoben, so dass kein Vergleich zu Daten aus RCT statthaft ist.

4.3.2.1.3.1 Endpunkt Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

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

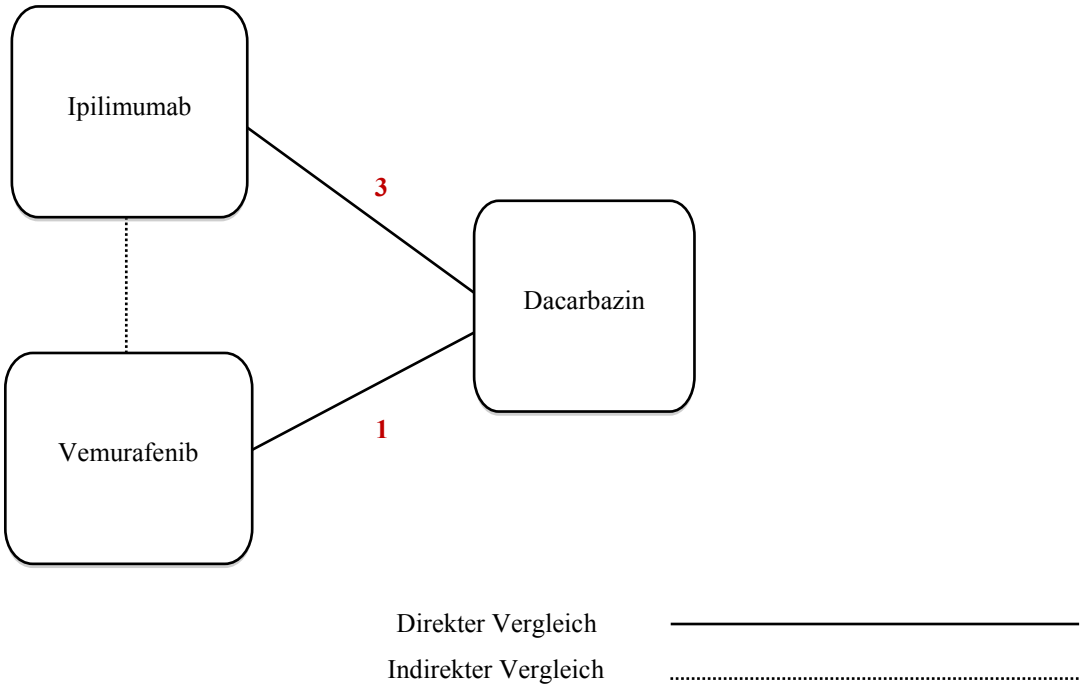
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Ipilimumab**	**Dacarbazin**	**Vemurafenib**
3	Phase II/III, 332, 338 vs. 024	●	●	
1	BRIM3		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 14: Netzwerkstruktur für den Endpunkt Mortalität



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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität

Studie	Operationalisierung
Phase II/III Studie 024	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aus jedem Grund. Patienten, die noch nicht verstorben sind, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert. Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt der Primäranalyse noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population. Die Daten wurden mit einem Cox Proportional Hazard Modell gegen den DTIC Arm der Studie 024 ausgewertet, stratifiziert für die Klassen des Propensity Scores. Im Modell wurden das Hazard Ratio mit 95% KI für die Gesamtgruppe und pro Propensity Score (PS) Klasse sowie das mediane Überleben und die Kaplan-Meier Plots mit Anzahl Patienten unter Risiko für die PS Klassen dargestellt..
Studie 332 Studie 338	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt des Beginns der Behandlung bis zum Versterben aus jedem Grund. Patienten, die noch nicht verstorben sind, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert. Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt der Primäranalyse noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population. Die Daten wurden mit einem Cox Proportional Hazard Modell gegen den DTIC Arm der Studie 024 ausgewertet, stratifiziert für die Klassen des Propensity Scores. Im Modell wurden das Hazard Ratio mit 95% KI für die Gesamtgruppe und pro Propensity Score (PS) Klasse sowie das mediane Überleben und die Kaplan-Meier Plots mit Anzahl Patienten unter Risiko für die PS Klassen dargestellt.
BRIM3	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aus jedem Grund. Patienten, die noch nicht verstorben sind, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert. Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt der Primäranalyse noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population. Die Daten wurden mit einem Cox Proportional Hazard Modell ausgewertet. Im Modell wurden das Hazard Ratio mit 95% KI für die Gesamtgruppe berechnet.

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität im indirekten Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Phase II/III	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch
Studie 332	hoch	nein	ja	nein	ja	hoch
Studie 338	hoch	nein	ja	nein	ja	hoch
Studie 024	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch
BRIM3	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Ipilimumab-Studien ist in Kapitel 4.3.1.3.1 diskutiert.

Für BRIM3 schätzt das IQWiG "für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial in den drei Datenschnitten als hoch ein. Den vorliegenden Angaben ist zu entnehmen, dass die Patienten nach Beendigung der Studientherapie aufgrund von Krankheitsprogress eine andere Behandlung des Melanoms erhalten konnten. Diese Patienten wurden weiterbeobachtet und in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen. Dies traf für den 1. Datenschnitt auf 43 (13%) von 337 Patienten im Vemurafenib-Arm und 99 (29%) von 338 Patienten im Dacarbazin-Arm zu. Im Verlauf der drei Datenschnitte stiegen die jeweiligen Anteile an. Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse zur Einschätzung einer möglichen Verzerrung durch die unterschiedlichen Abbruchraten erfolgte nicht. Dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt, da nach Sichtung der konkreten Daten zu diesen anderen Behandlungen des Melanoms eine Überschätzung des Effekts von Vemurafenib bezüglich des Gesamtüberlebens unwahrscheinlich erscheint." (26).

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche

Intervention	**Studie**	**HR**
Ipilimumab vs. DTIC	alle Studien vs. Studie 024	0,48 (95% KI: 0,37, 0,71)
	Phase II/III vs. Studie 024	0,45 (95% KI: 0,27, 0,74)
	Studie 332 vs. Studie 024	0,73 (95% KI: 0,42, 1,26)
	Studie 338 vs. Studie 024	0,46 (95% KI: 0,33, 0,66)
Vemurafenib vs. DTIC	BRIM3 (1. Datenschnitt)	0,37 (95% KI: 0,26; 0,55)
	BRIM3 (2. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,47 (95% KI: 0,35; 0,62)
	BRIM3 (2. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,44 (95% KI: 0,33; 0,59)
	BRIM3 (3. Datenschnitt ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,67 (95% KI: 0,54; 0,84)
	BRIM3 (3. Datenschnitt mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,62 (95% KI: 0,49; 0,77)
Referenz: (26), (19)		

In den gepoolten Phase II/III und der Studie 338 zeigten sich sehr ähnliche Punktschätzer mit naturgemäß breiteren Konfidenzintervallen als in der Gesamtgruppe aller Studien wegen des kleineren Stichprobenumfangs. In der Studie 332 zeigte sich dagegen kein signifikanter Unterschied von IPI 3mg zu DTIC.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung 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.*

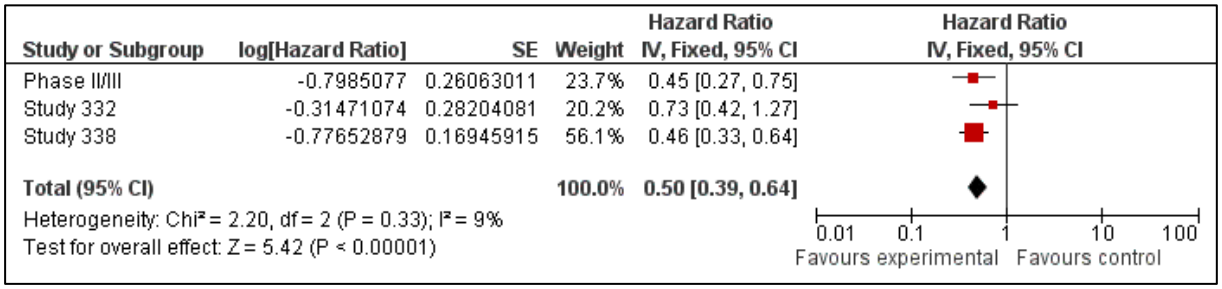
Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität tabellarisch und in einem Forestplot über die Studien eines Produktes aufgeführt. Hierbei sind die Ergebnisse pro Studie und über die Studien als Hazard Ratio dargestellt.

In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse der Metaanalyse für Ipilimumab auf Basis aggregierter Daten, d.h. auf Basis der Hazard Ratios der Einzelstudien dargestellt.

Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Ipilimumab versus Dacarbazin



Zwischen den Studien fand sich kein Hinweis auf Heterogenität, so dass die Studien zur Bewertung des Zusatznutzens zusammengefasst werden konnten.

Für Vemurafenib lag nur eine Studie vor, so dass keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte.

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche - Basecase

Ipilimumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Ipilimumab vs. Vemurafinib	
Studie Ipilimumab	**HR (SE)**	**Studie Vemurafenib**	**HR (SE)**	**HR**	**95% KI**
Alle Studien	0,48 (1,14)	BRIM3 1. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Crossover Patienten	0,37 (1,20)	1,30	0,84; 2,01

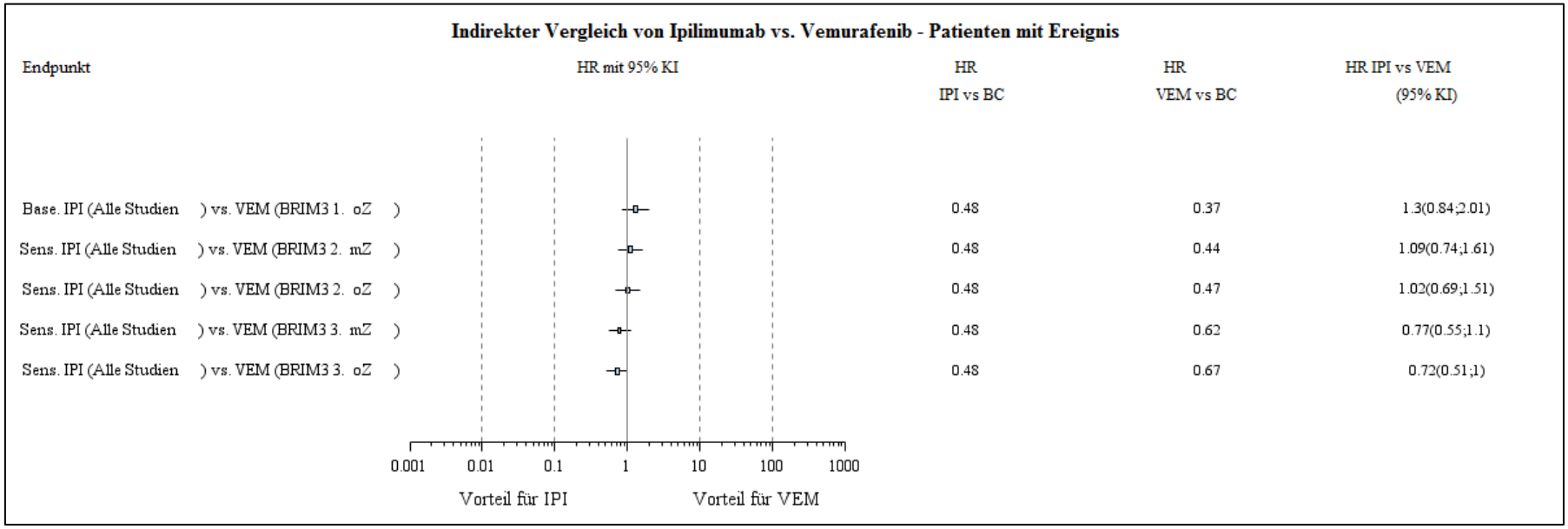
Referenz: IV Tabelle 1.2 (71)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche - Sensitivitätsanalyse

Ipilimumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Ipilimumab vs. Vemurafinib	
Studie Ipilimumab	**HR (SE)**	**Studie Vemurafenib**	**HR (SE)**	**HR**	**95% KI**
Alle Studien	0,48 (1,14)	BRIM3 2. Schnittpunkt, mit Zensierung der Crossover Patienten	0,44 (1,16)	1,09	0,74; 1,61
		BRIM3 2. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Crossover Patienten	0,47 (1,16)	1,02	0,69; 1,51
		BRIM3 3. Schnittpunkt, mit Zensierung der Crossover Patienten	0,62 (1,13)	0,77	0,55; 1,10
		BRIM3 3. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Crossover Patienten	0,67 (1,12)	0,72	0,51; 1,00

Referenz: IV Tabelle 1.2 (71)

Abbildung 16: Indirekter Vergleich - Forestplot zum Endpunkt Mortalität



Base.=Basecase, Sens.=Sensitivitätsanalyse, IPI=Ipilimumab, VEM=Vemurafenib, BC=Brückenkomparator, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Untersuchung auf Heterogenität wurde für Vemurafenib nicht durchgeführt, da nur eine Studie vorlag. Für Ipilimumab wurde kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den untersuchten Studien gefunden, so dass die Studien Phase II/III, Studie 332 und Studie 338 in einer Metaanalyse zusammengeführt werden konnten.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen bzgl. der Ipilimumab-Studien wegen fehlender Hinweise auf Heterogenität zwischen den Ipilimumab Studien durchgeführt. Für BRIM3 ergab sich eine hohes Verzerrungspotential für Vemurafenib für den Endpunkt Mortalität, so dass Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, in denen die Datenschnitte zwei und drei jeweils mit und ohne Zensierung der Cross-Over Patienten durchgeführt wurden.

Insgesamt fand sich kein Unterschied zwischen Ipilimumab und Vemurafenib im Endpunkt Mortalität. Sensitivitätsanalysen bezüglich der unterschiedlichen Zeitschnitte und Berücksichtigung der Cross-over Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Die Ergebnissicherheit muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die Daten für Ipilimumab auf einem Vergleich von Ipilimumab gegen eine historische Kontrolle basieren. Allerdings zeigen die Ipilimumab-Studien keine Heterogenität und die Konsistenzprüfung der DTIC-Daten zur Gesamtmortalität aus der Studie 024 zeigte, dass das mediane Überleben an der oberen Grenze dessen liegt, was bisher in DTIC-Studien beobachtet wurde.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Ipilimumab und Vemurafenib erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei DTIC in diesen Vergleichen als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

4.3.2.1.3.2 Endpunkt Gesundheitsbedingte Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine ausreichenden Daten zur Verfügung, um indirekte Vergleiche zwischen Ipilimumab und Vemurafenib durchzuführen.

4.3.2.1.3.3 Endpunkt Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

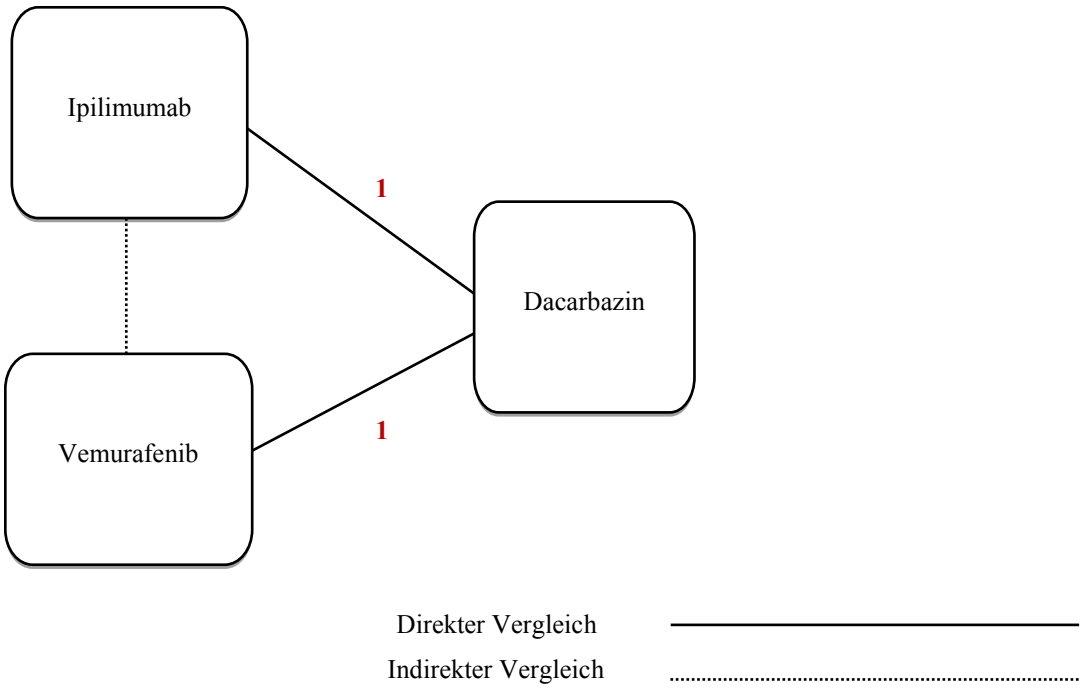
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Verträglichkeit

Anzahl Studien	Studie	Ipilimumab	DTIC	Vemurafenib
1	Phase II/III vs. Studie 024	•	•	
1	BRIM3		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 17: Netzwerkstruktur für den Endpunkt Verträglichkeit



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

Tabelle 4-71: Operationalisierung der Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
UE, SUE, UEA	
Phase II/III, 024	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE, SUE bzw. UEA innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.
BRIM3	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UE, SUE bzw. UEA innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienmedikation verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung.

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials von unerwünschten Ereignissen in Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	VerblindungEndpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Phase II/III, 024	UE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Ja	Hoch
	SUE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Ja	Hoch
	UEA	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Ja	Hoch
BRIM3	UE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
	SUE	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
	UEA	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Ipilimumab-Studien ist in Kapitel 4.3.1.3.3 diskutiert.

Für BRIM3 wurden die Endpunkte UE, schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE vom IQWiG mit niedrigem Verzerrungspotenzial bewertet. Dem wird sich in diesem Dossier angeschlossen *(26)*.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit aus Studien für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**Intervention**	**Studie**	**RR (95% KI)**
UE	Ipilimumab vs. DTIC	Phase II/III vs. Studie 024	1,06 (0,67; 1,90)
	Vemurafenib vs. DTIC	BRIM3	1,08 (1,04; 1,13)
SUE	Ipilimumab vs. DTIC	Phase II/III vs. Studie 024	0,94 (0,44; 1,78)
	Vemurafenib vs. DTIC	BRIM3	2,05 (1,51; 2,79)
UEA	Ipilimumab vs. DTIC	Phase II/III vs. Studie 024	0,86 (0,20; 2,41)
	Vemurafenib vs. DTIC	BRIM3	1,33 (0,66; 2,69)
Referenzen: (26), (19)			

In den gepoolten Phase II/III zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ipilimumab und dem Brückenkomparator DTIC. Für Vemurafenib fanden sich signfikante Nachteile gegenüber DTIC in den UE und den SUE. In den UEA fanden sich keine Unterschiede.

Eine Untersuchung auf Heterogenität wurde nicht durchgeführt, da jeweils nur eine Studie (bzw. ein Datensatz für Ipilimumab) zur Verfügung stand.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung 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.

Homogenität der Ergebnisse und Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Für Ipilimumab und Vemurafenib lag jeweils nur ein Datensatz bzw. nur eine Studie vor, so dass keine Untersuchung auf Heterogenität erfolgte.

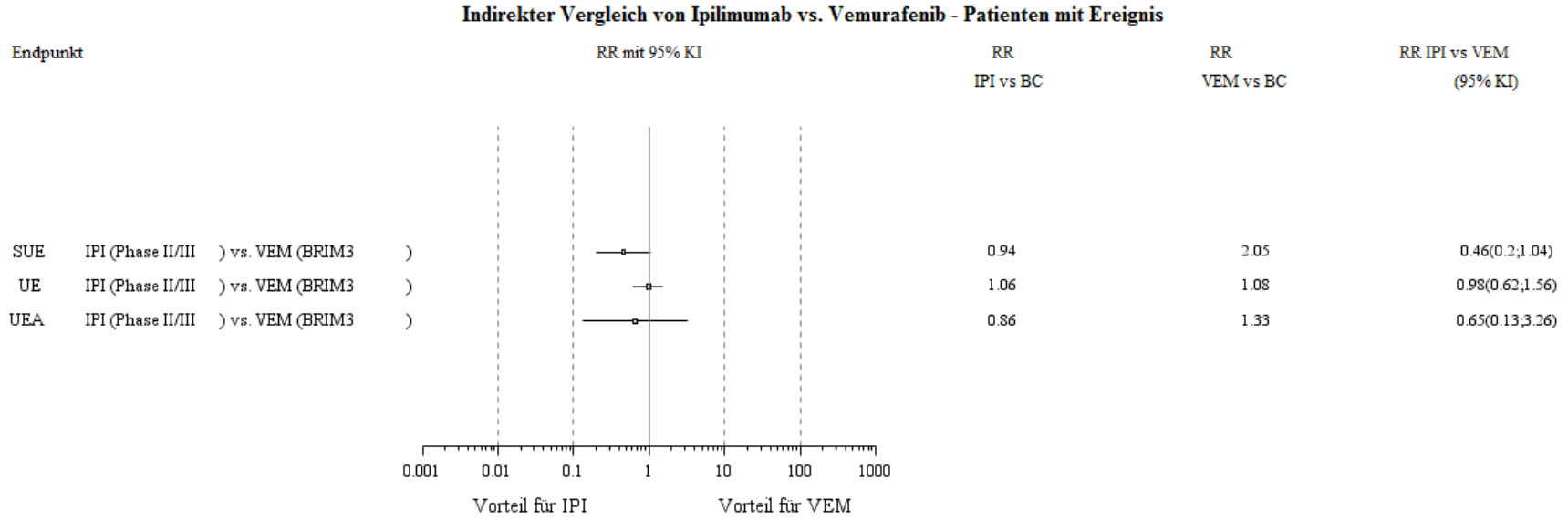
Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

	Ipilimumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Ipilimumab vs. Vemurafenib	
Endpunkt	**Studie Ipilimumab**	**RR (SE)**	**Studie Vemuraf-enib**	**RR (SE)**	**RR**	**95% KI**
UE	Phase II/III	1,06 (1,26)	BRIM3	1,08 (1,04)	0,98	0,62; 1,56
SUE	Phase II/III	0,94 (1,47)	BRIM3	2,05 (1,17)	0,46	0,20; 1,04
UEA	Phase II/III	0,86 (2,10)	BRIM3	1,33 (1,43)	0,65	0,13; 3,26

Referenz: IV Tabelle 1.2 (71)

Abbildung 18: Indirekter Vergleich - Forestplot zum Endpunkt Verträglichkeit



IPI=Ipilimumab, VEM=Vemurafenib, BC=Brückenkomparator, RR=Relatives Risiko, KI=Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Untersuchung auf Heterogenität wurde für Ipilimumab und Vemurafenib nicht durchgeführt, da nur ein Datensatz bzw. nur eine Studie vorlag. Die Studie 338 wurde nicht in die Bewertung aufgenommen, obwohl Daten vorlagen, da in dieser Beobachtungsstudie die Verträglichkeit retrospektiv erhoben wurde und somit ein Vergleich mit einer prospektiven Studie wie der BRIM3 nicht sinnvoll interpretiert werden kann.

Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ipilimumab und Vemurafenib im Endpunkt Verträglichkeit in den Kategorien UE, SUE und UEA. Man muss allerdings die Ergebnissicherheit mit Vorsicht interpretieren, da die Ipilimumab Daten auf einem Vergleich von Ipilimumab gegen eine historische Kontrolle basieren.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien für Ipilimumab und Vemurafenib erlaubten keinen direkten Vergleich der beiden Behandlungen, da keine Studie beide Behandlungen beinhaltete. Es konnten ausschließlich indirekte Vergleiche durchgeführt werden, wobei DTIC in diesen Vergleichen als Brückenkomparator diente.

Da kein direkter Vergleich möglich war, konnte auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden.

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.

4.3.2.1.3.4 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 0.

Für den indirekten Vergleich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da für Ipilimumab nur sehr begrenzt Daten für Patienten mit Ipilimumab 3mg in der ersten Linie vorlagen und die Subgruppen so klein waren, dass keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse mehr möglich war.

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 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

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 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

keine Angaben

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 0.

keine Angaben

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.2, 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 4.3.2, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Im Rahmen des Europäischen Krebs Kongresses 2013 (European Cancer Congress 2013) wurde eine einearmige, auf individuellen Patientendaten beruhende Metaanalyse sämtlicher Studiendaten von Ipilimumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms in Bezug auf ein mögliches Langzeitüberleben präsentiert (72).

Eingeschlossen wurden sowohl die Ergebnisse der RCT der Phase II und III sowie die eines Expanded Access Use (Studie CA184-045), an dem – gemäß der nationalen Vorschriften – vorbehandelte Patienten, die den Einschluss-/Ausschluskriterien des Protokolls entsprachen, in Argentinien, Brasilien, Kanada und den USA in definierten Studienzentren vor Marktzulassung teilnehmen und Ipilimumab erhalten konnten. Eine Differenzierung in chemotherapienaive Patienten war im Rahmen des EAU nicht möglich, da dieses Datum nicht erhoben wurde.

Für das vorzulegende Dossier wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten, die Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung von 3mg (Induktionsregime mit einer Ipilimumabgabe alle drei Wochen) erhalten haben, erstellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Tabelle 4-78 listet die Anzahl der eingeschlossenen Patienten nach den Studien, für Details zu den Studien s. Modul 4.3.1. Bei den Studien 02C0106, 03C0109 und 04C0083 handelt e sich um Studien, die das National Cancer Institut durchgeführt hat.

Tabelle 4-78: Gepoolte Analyse zum Langzeitüberleben nach einer Ipilimumabtherapie: Anzahl der eingeschlossenen Patienten und Studien

Frequenz	EAU	Phase II	Phase III	Gesamt
02C0106	0	28	0	**28**
03C0109	0	24	0	**24**
04C0083	0	11	0	**11**
CA184-004	0	40	0	**40**
CA184-022	0	72	0	**72**
CA184-045	2155	0	0	**2155**
CA184-332	0	90	0	**90**
CA184-338	0	160	0	**160**
MDX010-20	0	0	540	**540**
Gesamt	**2155**	**425**	**540**	**3120**

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Langfristiges Gesamtüberlebens – 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 4-79: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
s. Tabelle 4-82	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung in den RCTbzw. Zeitpunkt der ersten Gabe Ipilimumab in den retrospektiven Studien sowie dem EAU bis zum Versterben aus jedem Grund. Patienten, die noch nicht verstorben sind, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert. Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt der Primäranalyse noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population.

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

Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen, da in die gepoolte Analyse auch patientenindividuelle Daten aus offenen, nicht randomisierten Beobachtungsstudien einflossen und für mögliche Unterschiede in den Baseline Charakteristika nicht kontrolliert wurde.

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.

Die Auswertung zeigt, dass über alle Studien hinweg Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung die Chance auf ein nachhaltiges Therapieansprechen und Langzeitüberleben bietet. Sie bestätigt damit auch die Ergebnisse aus der H2hH-Analyse sowie der Einzelstudien im An-

wendungsgebiet mit 3 mg (CA184-024, MDX010-020, Ph II/III) ebenso wie die Kongress-publizierte Auswertung, die auch Patienten einschlossenen hat, die mit 10 mg behandelt wurden (72).

Tabelle 4-80: Überlebensraten der einarmigen Metaanalyse zum Langezeitverlauf

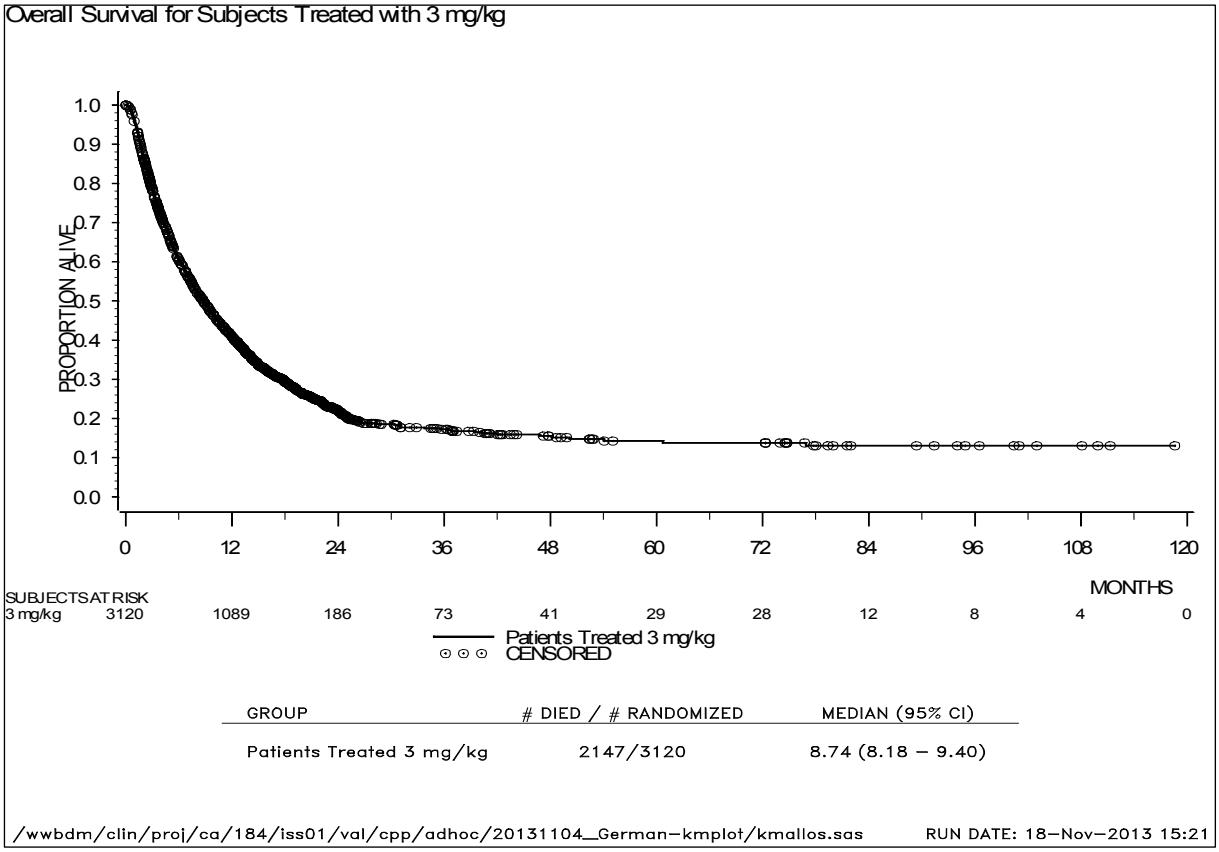
Überlebensraten	IPI 3 mg (N=3120) in % (95 % KI)	IPI 3 mg Ph II+III (N=965) in % (95 % KI)	IPI 3 mg EAU (N=2155) in % (95 % KI)
Jahr 1	41,1 (39.3, 42.9)	48,2 (44.9, 51.3)	37,7 (35.5, 39.9)
Jahr 2	21,9 (20.1, 23.8)	25,9 (22.7, 29.1)	20,3 (18.1, 22.7)
Jahr 3	17,3 (15.2, 19.5)	20,5 (17.4, 23.8)	17,7 (14.9, 20.8)

EAU: Expanded Access Programme, IPI: Ipilimumab; KI: Konfidenzintervall

Quelle: BMS-interne Auswertung (73)

Die Abbildung 19 visualisiert die Kaplan-Meier Kurven für das Langzeitüberleben aller Patienten, die mit IPI 3mg behandelt wurden.

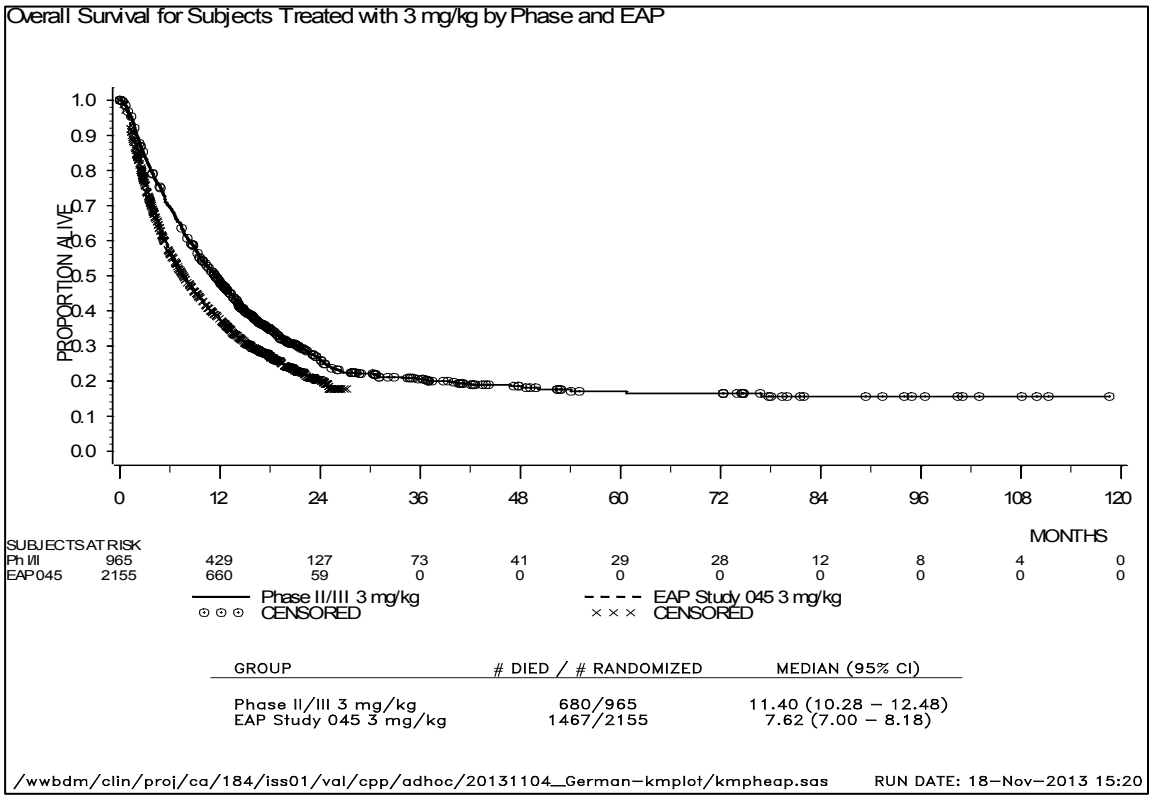
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven des Langzeitüberlebens aller Patienten, die mit IPI 3mg behandelt wurden (alle Studien)



Quelle: BMS-interne Auswertung (73)

Die Abbildung 20 visualisiert die Kaplan-Meier Kurven für das Langzeitüberleben, getrennt nach Studien (RCT vs. EAU) aller Patienten, die mit IPI 3mg behandelt wurden. Hierbei wird deutlich, dass es sich bei den Patienten, die Ipilimumab im Rahmen des EAU erhalten, um eine kränkere Patientenpopulation handelt, da das Protokoll auch die Teilnahme – wie üblich in einem Expanded Access Programm – weit in ihrer Krankheit fortgeschrittene Patienten (mit beispielsweise Performance Status 2, etc.) behandelt. Bei der Interpretation und Bewertung der Überlebenskurve des EAU im Vergleich zu den gepoolten Studiendaten der Phasen II-IV sind diese unterschiedlichen Patientenpopulation zu berücksichtigen.

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven des Langzeitüberlebens aller Patienten, die mit IPI 3mg behandelt wurden (PhII-IV-Studien und EAU)



Quelle: BMS-interne Auswertung (73)

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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.

Mit einem Indirekten Vergleich wird der Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib in der BRAF-V600-Mutation-positive Patientenpopulation bewertet, um die möglicherweise während des Bewertungsverfahrens gültig werdende zweite ZVT Vemurafenib der Bewertung zuführen zu können. Eine Differenzierung der Ipilimumab-Daten nach BRAF-Status ist nicht möglich; auf Basis bestehender Daten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab und DTIC unabhängig vom Mutationsstatus sind.

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Mortalität (Gesamtüberleben) fand sich kein Unterschied zwischen Ipilimumab und Vemurafenib. Sensitivitätsanalysen bezüglich der unterschiedlichen Zeitschnitte und Berücksichtigung der Crossover Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Auch die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen keine Unterschiede für die UE, SUE und UEA zwischen Ipilimumab und Vemurafenib.

Gemäß der Leitlinien sollen Therapieentscheidung bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen nicht auf Basis des Mutationsstatus getroffenen, sondern in Abhängigkeit von Tumorlast und Progression. Welche Therapieoption für einen Patienten zu welchem Zeitpunkt also die geeignete ist, um in einem eventuell auch sequentiellen Therapiealgorithmus die beste Chance auf ein Langzeitüberleben zu geben, kann daher nur patientenindividuell entschieden werden.

Es kann weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer oder größerer Schaden von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib bei BRAF-V600 Mutation-positivem Patienten mit fortgeschrittenem Melanom.

Eine einarmige, auf patientenindividuellen Daten beruhende Metaanalyse zum Langzeitüberleben nach Behandlung mit Ipilimumab 3 mg unterstreicht den im H2hH gefundenen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und deutet auf einen substantiellen Anteil von Patienten hin, die langfristig von einer Therapie mit Ipilimumab profitieren können

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 0 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.

Am 31.10.2013 hat die Europäische Kommission (EC) die Zulassungserweiterung von Ipilimumab genehmigt, sodass Ipilimumab als Induktionstherapie von 3 mg / kg Körpergewicht seither im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms auch bei therapienaiven Patienten eingesetzt werden kann. Hiermit wird ein kritischer medizinischer Bedarf gedeckt: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom können nun – ohne dass eine andere (häufig chemotherapeutische) Therapie vorangehen muss – frühestmöglich im Krankheitsverlauf Ipilimumab erhalten.

Die Zulassungserweiterung erfolgte anhand der Daten aus zwei retrospektiven Phase-IV-Studien mit therapienaiven Patienten sowie anhand gepoolter Daten von Phase-II und Phase-III-Studien mit chemotherapienaiven Patienten, die mit einer Induktionstherapie in der zugelassenen Dosis von 3 mg / kg in der Monotherapie behandelt wurden.

Die geschätzten 1-Jahresüberlebensraten lagen bei 59,5 % (95 % KI: 50,1 - 67,8) und 49,3 % (95 % KI: 35,6 - 61,6) in den beiden retrospektiven Beobachtungsstudien. Die geschätzten 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei chemotherapienaiven Patienten (n = 78) aus gepoolten klinischen Phase-II- und -III-Studiendaten betrugen 54,1 % (95 % KI: 42,5 - 65,6) bzw. 32 % (95 % KI: 20,7 - 42,9) (32); s. auch Modul 4.3.1.3.1). Das Nebenwirkungsprofil von therapienaiven und vorbehandelten Patienten wurde als vergleichbar eingestuft (s. auch Modul 4.3.1.3.4, (62).

Die Bewertung des CHMP zum Nutzen-Risiko-Profil von Ipilimumab macht deutlich, warum die Zulassungsbehörde die vorgelegten Daten zu den therapienaiven Patienten positiv beurteilt. Als Gründe, Ipilimumab für Melanoma-Patienten "*without restrictions regarding the line*" positiv zu bewerten, fasst das Committee zusammen: *„(…) similarity between patient characteristics of previously treated and untreated patients, the pharmacological rationale assuming similar activity for ipilimumab in different treatment setting and consistent beneficial effect on OS in comparison to DTIC observed in the clinical trials regardless the line of therapy. Regarding the safety, the data from the observational studies increase the database for safety considerably and indicate a similar safety profile for first and second line ipilimumab treatment (3 mg/kg).*" (62).

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im hinzukommenden Anwendungsgebiet in der zugelassenen Dosierung (3 mg/kg in der Induktionstherapie) liegen nicht vor.

Das Dosisschema von 10 mg/kg in Kombination mit DTIC, das in der vergleichenden Studie CA184-024 verwendet wurde, wird von dem Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) – trotz einer möglicherweise besseren Wirksamkeit – aus Gründen nicht-akzeptabler

Toxizität verworfen. Dies erfolgt vorbehaltlich der Ergebnisse der laufenden Studie CA184-169, die Ipilimumab in den Dosierungen 3 mg/kg und 10 mg/kg bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht (Ergebnisse 2017 erwartet).

Im Zulassungsprozess hat die CHMP Ergebnisse aus Studien im Anwendungsgebiet gewürdigt, die in der Dosierung abweichen (v.a. in der Dosierung 10 mg/kg und Kombinationstherapien) bzw. Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten untersuchen und welche die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom bestätigen: „*Overall, based on the evidence and arguments summarized above, the CHMP concluded that sufficient evidence of the efficacy of ipilimumab 3 mg/kg in previously untreated patients has been provided*“ (62). Die CHMP würdigt ebenso die Überlegenheit von Ipilimumab gegenüber historischen Kontrollen mit DTIC.

Da es sich bei der Zulassungserweiterung um eine sogenannte Typ-II-Variation (also eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008) handelt, macht diese Indikationserweiterung die Vorlage eines Dossiers nach §35a SGB V erforderlich. In der Erstbewertung von Ipilimumab nach §35a SGB V bei fortgeschrittenen Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert), die davor eine Therapie erhalten hatten, hatte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber DTIC ausgesprochen.

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen gegenüber DTIC

Im vorgelegten Dossier wird daher der patientenrelevante Zusatznutzen von Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben, gegenüber der G-BA festgelegten ZVT DTIC bewertet.

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen und auch kein indirekter Vergleich möglich ist (s. zur Begründung Modul 4.3.1.1.4), werden hierzu sämtliche zulassungsrelevante Studien mit patientenindividuellen Daten zu Ipilimumab im hinzukommenden Anwendungsgebiet in der Dosierung von 3 mg / kg (Induktionsregime, Monotherapie) zusammengeführt und gegen patientenindividuelle Daten einer Studie zu DTIC verglichen. Im Folgenden wird dies als „Direkter Vergleich einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle“ und abgekürzt als H2hH (*Head to historical Head*) bezeichnet. Um mögliche Verzerrungen durch Unterschiede zwischen den Studien zu verringern, wurden die Populationen der Ipilimumab-Studien und die Population der DTIC-Studie unter Verwendung der Propensity Scores in Propensity Score Klassen gematcht und somit angeglichen (zur Methodik s. Modul 4.2.5.3). Ziel ist ist es auf diese Weise eine hinreichende Ergebnissicherheit zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab auf Basis des H2hH zu liefern.

B-MS hält die Herleitung des Zusatznutzens basierend auf einem Vergleich mit historischen Kontrollen für zulässig, da die dort gezeigte Verdoppelung der Lebensraten einen „dramatischen Effekt“ darstellt. Ipilimumab bietet im hinzukommenden Anwendungsgebiet - insbe-

sondere für die BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten-erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben.

Zum „dramatischen Effekt“ wird im IQWiG Methodenpapier 4.0 Folgendes erklärt: „Bei Erkrankungen, die ohne Intervention nach kurzer Zeit sicher zum Tod führen, können beispielsweise mehrere konsistente Fallbeobachtungen darüber, dass eine bestimmte Intervention diesen zwangsläufigen Verlauf verhindert, hinreichende Ergebnissicherheit liefern“ (33). Diese Definition trifft im vorliegenden Fall zu.

Für den Vergleich von Ipilimumab gegen die ZVT DTIC sind die Voraussetzungen erfüllt, Hinweise für einen Zusatznutzen abzuleiten. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Beschreibung der Evidenzstufe: Die im Dossier verwendete H2hH zur Herleitung des Zusatznutzens basiert auf qualitativ hochwertigen RCTs, die nach allen Regeln des Good-Clinical-Practice durchgeführt wurden. Aus diesen Studien wurde jeweils ein Therapiearm bzw. eine Subgruppe für die H2hH verwendet. Zudem wurden die Daten der zwei für die Zulassungserweiterung relevanten einarmigen Beobachtungsstudien verwendet. Um eine Angleichung der Patientenpopulationen für Ipilimumab und DTIC zu erreichen und damit eine mögliche Verzerrung zu reduzieren, wurde ein Matching anhand von Propensity Scores durchgeführt. Durch diese Maßnahmen kann die Datenbasis gemäß § 5 Abs. 6 Satz 3 Nr. 2 5. Kap. VerfO-GBA (74) in die Evidenzstufe III als retrospektive vergleichende Analyse eingestuft werden, um mit hinreichender Ergebnissicherheit einen Zusatznutzennachweis von Ipilimumab gegen DTIC zu gewährleisten.

Beschreibung der Studienqualität: Die Güte der eingeschlossenen Studien ist nach Bewertung des Designs, der angewandten Methoden, der Stichprobengröße, Auswahl sowie Darstellung der präsentierten Ergebnisse für die RCT als sehr gut, für die Beobachtungsstudien als gut einzustufen.

Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die RCTs als niedrig, für die Beobachtungsstudien als hoch eingestuft. Mögliche Verzerrungspotenziale der H2hH sind als hoch einzustufen, da der Vergleich auf Basis eines historischen Vergleichs unter Verwendung von jeweils nur einem Therapiearm durchgeführt wurde. Allerdings wurde durch das Matching mittels Propensity Scores die Verzerrung reduziert, so dass Aussagen zum Zusatznutzen in Anbetracht des dramatischen Effekts möglich sind.

Darstellung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Ein mögliches endpunktspezifisches Verzerrungspotential wurde für die H2hH bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht:

Die Verlängerung des Überlebens (Endpunkt Gesamtüberleben, OS) ist in der Onkologie und insbesondere bei soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, die unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, ein höchst patientenrelevanter Endpunkt und i. d. R. ein „herausragendes Therapieziel“ (16).

Die statistischen Methoden zur Bewertung des OS wurden entsprechend den Methoden von Überlebenszeitanalysen adäquat auf die ITT Population angewandt und die Ergebnisse dieser

Analyse wurden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (Hazard Ratio mit 95 % KI, Kaplan-Meier Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse.

Die Überprüfung der genannten Kriterien bei den Operationalisierungen, Analysen und der Ergebnisdarstellung des untersuchten patientenrelevanten Endpunkts OS zeigt allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird rein deskriptiv dargestellt, da nur für eine sehr eingeschränkte Population Daten zu Ipilimumab zur Verfügung stehen. Das Verzerrungspotenzial ist daher und aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

Für den Endpunkt Verträglichkeit werden zur Darstellung des Zusatznutzens die Ergebnisse aus den Einzelstudien deskriptiv dargestellt. Zudem werden Effektmaße auf Basis der Analyse mit Matching der Propensity Scores für die Hauptkategorien UE, SUE und UEA durchgeführt. Da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt, wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Beschreibung der internen und externen Validität: Die interne Validität ist durch die Untersuchung der Therapiearme auf Unterschiede und die Verwendung des Matching auf Basis der Propensity Scores akzeptabel. Die externe Validität wird gewährleistet durch die breite Datenbasis aus verschiedenen Populationen der Ipilimumab Studien unter Verwendung von Daten aus Beobachtungsstudien, die sich stark an die reale Behandlungssituation anlehnen. Zudem fand sich keine Heterogenität zwischen den Ipilimumab Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Interne Konsistenz der Ergebnisse: Die interne Konsistenz der Ergebnisse zeigt sich in allen durchgeführten Subgruppenanalysen. Es ist nicht davon auszugehen, dass einige wenige Zentren die Studienergebnisse maßgeblich beeinflussen, da die Behandlungen in verschiedenen Studien erfolgten und in diesen kein Zentrum die Ergebnisse maßgeblich dominierte.

Schlussfolgerung: Damit erfüllt die bewertete H2hH vom Evidenzgrad III die adäquate Qualität, die das IQWiG hinsichtlich der internen und externen Validität, klinischer Relevanz, statistischer Signifikanz, Datenqualität und interner Konsistenz fordert, sodass ein Hinweis in der Nutzenbewertung abgeleitet werden kann (33).

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib

Ergänzend wird – um die möglicherweise während des Bewertungsverfahrens gültig werdende zweite ZVT abzudecken – der Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib in der BRAF-V600-Mutation-positive Patientenpopulation bewertet. Eine Differenzierung nach BRAF-Status ist nicht möglich; auf Basis bestehender Daten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab unabhängig vom Mutationsstatus sind.

Da keine direkt vergleichenden Studien gegen Vemurafenib vorliegen, erfolgt die Bewertung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte basierend auf einem indirekten Vergleich nach Bucher (27). Hierbei werden die Ergebnisse aus der H2hH (siehe oben) mit der Zulassungsstudie von Vemurafenib verglichen.

Beschreibung der Evidenzstufe: Die Studie BRIM3 ist eine qualitativ hochwertige RCT, die nach allen Regeln des Good-Clinical-Practice durchgeführt wurde. Die Studie wird daher gemäß § 5 Abs. 6 Satz 3 Nr. 2 5. Kap. VerfO-GBA (74) in die Evidenzstufe Ib eingestuft.

Beschreibung der Studienqualität der BRIM-Studie: Die Güte der Studie BRIM3 ist nach Bewertung des Designs, der angewandten Methoden, der Stichprobengröße, Auswahl sowie Darstellung der präsentierten Ergebnisse als sehr gut einzustufen.

Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene: Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die Studie BRIM3 als niedrig eingestuft.

Darstellung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Ein mögliches endpunktspezifisches Verzerrungspotential wird bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Verträglichkeit untersucht:

Die Verlängerung des Überlebens (Endpunkt Gesamtüberleben, OS) wurden in der BRIM3-Studie entsprechend den Methoden von Überlebenszeitanalysen adäquat auf die ITT Population angewandt und die Ergebnisse dieser Analyse wurden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (Hazard Ratio mit 95 % KI, Kaplan-Meier Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse.

Für BRIM3 schätzt das IQWiG "für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial in den drei Datenschnitten als hoch ein. Den vorliegenden Angaben ist zu entnehmen, dass die Patienten nach Beendigung der Studientherapie aufgrund von Krankheitsprogress eine andere Behandlung des Melanoms erhalten konnten. Diese Patienten wurden weiterbeobachtet und in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen. Dies traf für den 1. Datenschnitt auf 43 (13%) von 337 Patienten im Vemurafenib-Arm und 99 (29%) von 338 Patienten im Dacarbazin-Arm zu. Im Verlauf der drei Datenschnitte stiegen die jeweiligen Anteile an. Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse zur Einschätzung einer möglichen Verzerrung durch die unterschiedlichen Abbruchraten erfolgte nicht. Dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt, da nach Sichtung der konkreten Daten zu diesen anderen Behandlungen des Melanoms eine Überschätzung des Effekts von Vemurafenib bezüglich des Gesamtüberlebens unwahrscheinlich erscheint."

Für den Endpunkt Verträglichkeit wird der indirekte Vergleich auf die Ergebnisse der PhII/III aus dem H2hH beschränkt. Da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt, wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Für BRIM3 wurden die Endpunkte UE, schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE vom IQWiG mit niedrigem Verzerrungspotenzial bewertet. Dem wird sich in diesem Dossier angeschlossen (26).

Beschreibung der internen und externen Validität: Die interne Validität ist, wie in Modul 4 dargestellt, gegeben. Die externe Validität wird gewährleistet durch die Anwendung von BSC in allen Studienarmen. Die externe Validität der Studie wird durch die der Realität entsprechenden breit gefassten Einschlusskriterien für die Studienpopulation verstärkt, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in den klinischen Alltag ermöglicht (26).

Interne Konsistenz der Ergebnisse: Die interne Konsistenz der Ergebnisse zeigt sich in allen durchgeführten Subgruppenanalysen. Es ist nicht davon auszugehen, dass einige wenige Zentren die Studienergebnisse maßgeblich beeinflussen, da die Behandlungen in verschiedenen Studien erfolgten und in diesen kein Zentrum die Ergebnisse maßgeblich dominierte. Schlussfolgerung: Damit erfüllen die bewertete Studie BRIM3 vom Evidenzgrad Ib und die H2hH vom Evidenzgrad III die adäquate Qualität hinsichtlich der internen und externen Validität, klinischer Relevanz, statistischer Signifikanz, Datenqualität und interner Konsistenz, die das IQWiG fordert, um im indirekten Vergleich einen Anhaltspunkt in der Nutzenbewertung ableiten zu können (33).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 0 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der ZVT DTIC wurden – basierend auf der vorliegenden Evidenz aus RCT und Beobachtungsstudien – anhand eines direkten Vergleichs einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle (H2hH) bewertet:

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) bestätigen für die Patienten im hinzukommenden Anwendungsgebiet, dass Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom die Chance auf ein Langzeitüberleben ermöglicht. Die bislang nicht erreichte „dramatische“ Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zeigt sich wiederholt in der erheblichen Verlängerung des medianen Überlebens gegenüber DTIC (HR von 0,48 (95%KI: 0,37; 0,64)) wie vormals gegenüber BSC (HR von 0,66 (95 % KI: 0,51; 0,87)). Dies spiegelt sich wieder in der nahezu Verdopplung des 1- und 2-Jahresüberlebens gegenüber DTIC bzw. BSC. Unter Berücksichtigung der eingereichten Evidenz und der herausragenden Stellung des Gesamtüberlebens als Endpunkt in der Onkologie (und anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen) leiten wir einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Ipilimumab gegenüber DTIC in der Behandlung von nicht-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ab.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität können Ergebnisse aufgrund der kleinen Patientenzahlen ausschließlich deskriptiv gemäß der im Statistischen Analyseplan geplanten Auswertungen dargestellt werden. Insgesamt liegen die berichteten Änderungen von Baseline zu Woche 12 für Ipilimumab und DTIC in einem ähnlichen Rahmen. Die verfügbaren Daten des EORTC QLQ-C30 erlauben nicht, von einem patientenrelevanten Unterschied in der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter einer Therapie mit Ipilimumab bzw. DTIC auszugehen. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität daher nicht belegt.

Die Ergebnisse zu dem patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen vergleichbare Häufigkeit von Patienten mit UE , SUE sowie mit UE, die zum Therapieabbruch führten. Betrachtet man deskriptiv die Ergebnisse der zulassungsrelevanten randomisierten Phase II und III Studien im Anwendungsgebiet (MDX010-020 für alle vorbehandelten Patienten und die PhII/III für therapienaive Patienten) bestätigt sich dieses Bild. Zur klinischen Einordnung sind die substanzspezifischen Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen; auch hier ist die Anzahl der als therapieassoziiert eingestuften UE (TAUE) von Ipilimumab 3 mg gegenüber DTIC vergleichbar. In der deskriptiven Gegenüberstellung der Einzelergebnisse treten, wie zu erwarten ist, bei mehr Patienten mit Ipilimumab irTAUE und irTASUE als im DTIC-Arm des H2hH auf. Ein Vergleich der organspezifischen unerwünschten Ereignisse unter DTIC steht noch aus. Zur Bewertung der Patientenrelevanz muss neben dem Auftreten von Nebenwirkungen auch deren Behandelbarkeit und Reversibilität bewertet werden. In seiner bestehenden Beschlussfassung zu Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten hat der G-BA der Behandelbarkeit der unter Ipilimumab auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere der immunvermittelten Nebenwirkungen bereits Rechnung getragen. Die Bewerung auf Basis der Propensity Score Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede in den UE, SUE und UEA zwischen Ipilimumab und DTIC sowohl im relativen Risiko für die Inzidenzraten als auch im Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten Ereignis. Es ist somit weder ein Zusatznutzen noch ein ge-

ringerer oder größerer Schaden von Ipilimumab gegenüber DTIC für den Endpunkt Verträglichkeit belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der möglichen ZVT Vemurafenib wurden auf Basis eines Indirekten Vergleichs bewertet. Dieser Vergleich bezieht sich auf die Subgruppe der erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Eine Differenzierung nach BRAF-Status ist für die Ipilimumab-Daten nicht möglich. Allerdings kann auf Basis bestehender Daten davon ausgegangen werden, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab unabhängig vom Mutationsstatus sind.

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Mortalität (Gesamtüberleben) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ipilimumab und Vemurafenib. Sensitivitätsanalysen bezüglich der unterschiedlichen Zeitschnitte und Berücksichtigung der Crossover Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Gemäß der Leitlinien sollen Therapieentscheidung bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen nicht auf Basis des Mutationsstatus getroffenen, sondern in Abhängigkeit von Tumorlast und Progression. Welche Therapieoption für einen Patienten zu welchem Zeitpunkt also die geeignete ist, um in einem eventuell auch sequentiellen Therapiealgorithmus die beste Chance auf ein Langzeitüberleben zu geben, kann daher nur patientenindividuell entschieden werden.

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für die UE, SUE und UEA zwischen Ipilimumab und Vemurafenib.

Es kann somit weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer oder größerer Schaden von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib bei BRAF-V600 Mutation-positivem Patienten mit fortgeschrittenem Melanom für die Endpunkte Gesamtüberleben oder Verträglichkeit abgeleitet werden.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 0 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 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen[1] Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	Hinweises eines erheblichen Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen[1] Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben[1]	*kein Zusatznutzen*
1: definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV 2: Da aufgrund neuer Nachweise des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist, wird vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib, für die BRAF-V600-Mutation-positive Population eine alternative ZVT ergänzend dargestellt	

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

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

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

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

trifft nicht zu

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

Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Der G-BA hat in seiner Entscheidung zur ZVT die Gesamtpopulation der Patienten in diesem Indikationsgebiet betrachtet und DTIC als adäquate ZVT vorgeschlagen. Diesem Vorschlag folgt B-MS, ergänzt allerdings bereits im Rahmen der aktuellen Zusatznutzenbewertung den Vergleich gegenüber Vemurafenib als ZVT für Patienten mit einer BRAF-Mutation (s. auch Modul 3.1), da sich Vemurafenib – das bereits vom G-BA bewertet worden und mit einer Befristung belegt worden ist – derzeit in der erneutn Bewertung des G-BA befindet. B-MS B-MS antizipiert, dass die Befristung für Vemurafenib in dem Zeitraum aufgehoben werden kann, in dem die Bewertung von Ipilimumab im hinzukommenden Anwendungsgebiet erfolgt.

Daher wurde ein indirekter Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib mit dem Brückenkomparator DTIC durchgeführt. Ein direkter Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib ist nicht verfügbar, so dass der Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib als ZVT nur der mittels eines indirekten Vergleichs bewertet werden kann.

Für den indiekten Vergleich wurden alle Daten zu Patienten mit der korrekten Dosierung und der korrekten Indikation verwendet, die auch schon für die Herleitung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber DTIC in der Gesamtpopulation (H2hH) vorgelegt wurden.

Eine Trennung in BRAF-positive und BRAF-negative Patienten war dabei nicht möglich, da in den vorgelegten Studien dieser Test nur in einer sehr begrenzten Zahl von Ipilimumab-

behandelten Patienten, aber nicht für DTIC-behandelte Patienten vorlagen. Zudem kann auf Basis bestehender Daten kann davon ausgegangen werden, dass Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab und DTIC unabhängig vom Mutationsstatus sind.

Für Vemurafenib wurde auf die im Nutzendossier der Firma Roche vorgelegten Studie BRIM3 zurückgegriffen (70), die bzgl. Verzerrungspotential und Aussagekraft bereits vom IQWiG und vom G-BA bewertet wurde. Weitere relevante Studien wurden für den Vergleich von Vemurafenib gegenüber DTIC nicht identifiziert.

Der Vergleich der Daten zu Ipilimumab vs. DTIC und der Daten aus der BRIM3 zu Vemurafenib vs. DTIC stellt damit die bestmögliche Evidenz für den Vergleich von Ipilimumab gegenüber der möglichen ZVT Vemurafenib dar.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

keine Angabe

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.

RCT im hinzukommenden Anwendungsgebiet in der zugelassenen Dosierung (3 mg / kg in der Induktionstherapie) liegen nicht vor. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimuamb 3mg gegenüber DTIC liegen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Verträglichkeit, HRQoL) die im Rahmen eines H2hH als bestverfügbarste Evidenz verwendet werden.Mit der Zulassungsweiterung vom 31.10.2013 ist die Durchführung einer neuen RCT von Ipilimumab 3 mg/kg gegen DTIC aus ethischen Gründen nicht mehr möglich.

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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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 2006[15]) 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 2006[16]) 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

[13] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Im folgenden werden die berücksichtigten Studien in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet, die Volltexte sind in Modul 5 hinterlegt.

BRIM 3

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2507-16. (68)

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(15):8502. (67)

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(18):LBA4. (69)

Hauschild A, McArthur GA, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: An update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. Pigment Cell and Melanoma Research. 2011;24(5):1021. (65)

Hoffmann-La Roche. BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012293-12/SE (75)

Hoffmann-La Roche. A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously

Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3). 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980 (76)

McArthur G, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Lee RJ, et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. European Journal of Cancer. 2011;47(Supp. 2):14. (66)

Patrawala S, Puzanov I. Vemurafenib (RG67204, PLX4032): A potent, selective BRAF kinase inhibitor. Future Oncology. 2012;8(5):509-23. (64)

CA184-004

Bristol-Myers Squibb. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010). 2010 [cited 2013 November 25]; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365 (77)

Bristol-Myers Squibb. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated With Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00261365 (78)

Bristol-Myers Squibb. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated With Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2005-002126-64 (79)

Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J, et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. Journal of Translational Medicine. 2011;9(1):204-19. (37)

CA184-007

Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. Cancer immunity. 2010;10:11. (52)

Bristol-Myers Squibb. A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide. 2008 [cited 2013 November 25]; Available from:

http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135408 (80)

Bristol-Myers Squibb. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled PhaseII Study Comparing the Safety of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide (Entocort EC) in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00135408 (81)

Bristol-Myers Squibb. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled PhaseII Study Comparing the Safety of MDX-010 BMS-734016 Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide Entocort EC in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002678-31 (82)

Ridolfi R, Berman D, Siegel J, Hamid O, Minor D, Amin A, et al. Efficacy and safety of treatment-naive and previously treated patients with advanced melanoma receiving ipilimuma. Annals of Oncology. 2008;19(S8):viii242. (51)

Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Clinical Cancer Research. 2009;15(17):5591-8. (50)

CA184-022

Bristol-Myers Squibb. Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2010 [cited 2013 November 25]; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289640 (83)

Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16 (84)

Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289640 (85)

Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. The Lancet Oncology. 2010;11(2):155-64. (39)

CA184-024

Bristol-Myers Squibb. A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Two-Arms, Phase III Study in Patients With Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00324155 (86)

Bristol-Myers Squibb. Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2013 [cited 2013 November 25]; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155 (87)

Bristol-Myers Squibb. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacabarzine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. 2013 [cited 2013 November 25]; Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-006082-14 (88)

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2517-26. (56)

CA184-045

Bristol-Myers Squibb. Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab. 2013 [cited 2013 November 25]; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495066 (89)

Bristol-Myers Squibb. A Multicenter Treatment Protocol for Expanded Access Use of Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. 2013 [cited 2013 November 25]; Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00495066 (90)

CA184-078

Bristol-Myers Squibb. DDI - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796991 (91)

Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Parallel, 3-arm Study to Characterize the Effect of Ipilimumab + Chemotherapy in Patients With Untreated Advanced Melanoma. 2013 [cited 2013 November 25]; Available from:

http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00796991 (92)

Weber JS, Hamid O, Wolchok J, Amin A, Masson E, Goldberg S, et al. Assessment of pharmacokinetic interaction between ipilimumab and chemotherapy in a randomized study. Annals of Oncology. 2010;21(Suppl 8):viii403. (54)

CA184-332

Bristol-Myers Squibb. A multisite retrospective observational study of US patients with unresectable or metastatic melanoma receiving Ipilimumab - interim abbreviated summary. 2013-Mai-06 [cited 2013 November 25]; Available from: unveröffentlicht (40)

CA184-338

Bristol-Myers Squibb. A multi-site retrospective observational study of US patients with unresectable or metastatic melanoma receiving Ipilimumab - interim abbreviated summary. 2013-Mai-08 [cited 2013 November 25]; Available from: unveröffentlicht (41)

MDX010-08

Bristol-Myers Squibb. Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma. 2011 [cited 2013 November 25]; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102 (93)

Bristol-Myers Squibb. A Randomized Study Comparing MDX-010 (CLTA-4) Alone or in Combination With DTIC in the Treatment of Patients With Chemotherapy Naive Metastatic Melanoma. 2012 [cited; Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050102 (94)

Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. Investigational New Drugs. 2011;29(3):489-98. (43)

MDX010-20

Bristol-Myers Squibb. MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. 2011 [cited 2013 November 25]; Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094653 (95)

Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination With a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Vaccine Monotherapy in HLA-A2*0201-Positive Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2012 [cited 2013 November 25]; Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00094653 (96)

Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination With a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Vaccine Monotherapy in HLA-A2*0201-Positive Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2012 [cited 2013 November 2005]; Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2004-005059-32 (97)

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2010;363(8):711-23. (48)

McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). Annals of Oncology. 2013;24(10):2694-8. (47)

Revicki DA, Eertwegh AJ, Lorigan P, Lebbe C, Linette G, Ottensmeier CH, et al. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. *Health and quality of life outcomes* 2012:66. (46)

Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. Clinical Cancer Research. 2013;19(8):2232-9. (45)

Weber JS, Dummer R, De Pril V, Lebbe C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. Cancer. 2013;119(9):1675-82. (44)

4.7 Referenzliste

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

1 Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. 2001. Report No.: 2001L0083 — DE — 16.11.2012 — 011.001 — 2.

2 Medac. Fachinformation: Detimedac®. 2010.

3 Malignes Melanom - S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Leitlinienprogramm Onkologie; 2013. Report No.: AWMF-Register-Nummer: 032-024OL .

4 Roche. Fachinformation: Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. 2013.

5 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Pharmacol Pharmacother 2010 Jul;1(2):100-7.

6 Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol 2010 Aug;63(8):e1-37.

7 Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010 Mar;46(4):765-81.

8 Le TT, Pitman KT. Prognostic factors in melanoma outcome and survival. Facial Plast Surg Clin North Am 2003 Feb;11(1):33-41.

9 Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauff B, Rassner G, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. Cancer 1997 Jun 15;79(12):2345-53.

10 Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. J Am Acad Dermatol 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S26-S37.

11 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009 Dec 20;27(36):6199-206.

12 Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000 Nov 15;18(22):3782-93.

13 Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. Cancer 2011 Apr 15;117(8):1697-703.

14 Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. Dermatol Clin 2012 Jul;30(3):469-85.

15 European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.

16 IQWIG. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2011 Nov 21. Report No.: Rapid Report A10-05.

17 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab . 2012 Aug 2.

18 Carem GmbH. Anlage 5: Operationalisierung des Begriffs „Morbidität" im Kontext des fortgeschrittenen malignen Melanoms. 2013.

19 Janssen K. Propensity score analysis for ipilimumab 3mg vs. dacarbazine as 1st line treatments of melanoma. 2013. Report No.: Report BS160800 / Version 7.

20 Rosenbaum PR. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983;70(1):41-55.

21 D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Stat Med 1998 Oct 15;17(19):2265-81.

22 Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008 Feb 1;26(4):527-34.

23 Lanehart RE, Rodriguez de Gil P, Kim ES, Bellara AP, Komrey JD, Lee RS, et al. Propensity Score Analysis and Assessment of Propensity score approaches using SAS(R) procedures. 2012. Report No.: Paper 314-2012.

24 Martens EP, de BA, Pestman WR, Belitser SV, Stricker BH, Klungel OH. Comparing treatment effects after adjustment with multivariable Cox proportional hazards regression and propensity score methods. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008 Jan;17(1):1-8.

25 Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. Journal of the American Statistical Association 1984;79(387):516-24.

26 IQWIG. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013.

27 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997 Jun;50(6):683-91.

28 Bristol-Myers Squibb. Confirmation Letter BRAF mutation status. 2013. Ref Type: Unpublished Work.

29 Bristol-Myers Squibb. CA184004. 2008.

30 Jackson J, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthy S, et al. Assessment of association between BRAF mutation status in melanoma tumors and response to ipilimumab. J Clin Oncol 29[Suppl], Abstr 2587. 2011. Ref Type: Abstract.

31 Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2012.

32 Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013.

33 IQWIG. Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 4.0 vom 09.03.2011. 2011.

34 Bristol-Myers Squibb. MDX010-20. 2012.

35 Bristol-Myers Squibb. CA184143. 2012.

36 Bristol-Myers Squibb. CA184169. 2013.

37 Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J, et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. Journal of Translational Medicine 2011;9(1):204-19.

38 Bristol-Myers Squibb. CA184022. 2008.

39 Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. The Lancet Oncology 2010;11(2):155-64.

40 Bristol-Myers Squibb. CA184332. - A multisite retrospective observational study of US patients with unresectable or metastatic melanoma receiving Ipilimumab - interim abbreviated summary. 2013-Mai-06. 2013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: unveröffentlicht.

41 Bristol-Myers Squibb. CA184338. - A multi-site retrospective observational study of US patients with unresectable or metastatic melanoma receiving Ipilimumab - interim abbreviated summary. 2013-Mai-08. 2013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: unveröffentlicht.

42 Bristol-Myers Squibb. MDX010-08. 2012.

43 Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. Investigational New Drugs 2011 Jun;29(3):489-98.

44 Weber JS, Dummer R, de P, V, Lebbe C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. Cancer 2013 May 1;119(9):1675-82.

45 Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. Clinical Cancer Research 2013;19(8):2232-9.

46 Revicki DA, Eertwegh AJ, Lorigan P, Lebbe C, Linette G, Ottensmeier CH, et al. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. Health and quality of life outcomes 2012;10:66http://onlinelibrawiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/760/CN-%0900859760/frame.html..

47 McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). Annals of Oncology 2013;24(10):2694-8.

48 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine 2010;363(8):711-23http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/850/CN-%0900760850/frame.html..

49 Bristol-Myers Squibb. CA184007. 2008.

50 Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Clinical Cancer Research 2009;15(17):5591-8.

51 Ridolfi R, Berman D, Siegel J, Hamid O, Minor D, Amin A, et al. Efficacy and safety of treatment-naive and previously treated patients with advanced melanoma receiving ipilimuma. Annals of Oncology 2008;19(Suppl 8):viii242.

52 Berman D, Parker SM, Siegel J, Chasalow SD, Weber J, Galbraith S, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. Cancer Immun 2010;10:11.

53 Bristol-Myers Squibb. CA184078. 2011.

54 Weber JS, Hamid O, Wolchok J, Amin A, Masson E, Goldberg S, et al. Assessment of pharmacokinetic interaction between ipilimumab and chemotherapy in a randomized study. Annals of Oncology 2010;21(Suppl 8):viii403.

55 Bristol-Myers Squibb. CA184024. 2012.

56 Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. The New England journal of medicine 2011;364(26):2517-26.

57 Bristol-Myers Squibb. CA184045. 2013.

58 Bristol-Myers Squibb. Baseline characteristics of the patients included in the pooled chemo-naive group
stratified by trial. Data on file (BMS) 2013.

59 Bristol-Myers Squibb. Pooled_3mg-data_safety_and_efficacy. 2013.

60 Bristol-Myers Squibb GMBH & Co.KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A: Ipilimumab (Yervoy(R) - Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. 2012 Jan 30.

61 Bristol-Myers Squibb. Protocol: Chemo-naive Subjects - HRQoL. 2013.
Ref Type: Unpublished Work .

62 European Medicines Agency. CHMP extension of indication revised variation assessment report. 2013. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0008.

63 IQWIG. Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012.

64 Patrawala S, Puzanov I. Vemurafenib (RG67204, PLX4032): A potent, selective BRAF kinase inhibitor. Future Oncology 2012;8(5):509-23.

65 Hauschild A, McArthur GA, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: An update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. Pigment Cell and Melanoma Research 2011;24(5):1021 / LBA1-2.

66 McArthur G, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Lee RJ, et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. European Journal of Cancer 2011;47(Suppl. 2):14.

67 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine

(DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology 30[15_suppl (May 20 Supplement)], 8502. 2012.
Ref Type: Abstract.

68 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine 2011;364(26):2507-16.

69 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology 29[18_suppl (June 20 Supplement)], LBA4. 2011.
Ref Type: Abstract.

70 Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemaß § 35a SGB - Vemurafenib (Zelboraf (R)) - Modul 4A - Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. 2012 Feb 17.

71 Bristol-Myers Squibb. SAS Programs. 2013.
Ref Type: Unpublished Work .

72 Hodi FS. ECC Megacurve Analysis. 2013.
Ref Type: Unpublished Work .

73 Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab Study Mega OS Dataset. 2013.

74 Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung - Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. 2011 Jan 20.

75 Hoffmann-La Roche. BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. 20122013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012293-12/SE.

76 Hoffmann-La Roche. A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3). 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980.

77 Bristol-Myers Squibb. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010). 2010:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365.

78 Bristol-Myers Squibb. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant

Melanoma Randomized and Treated With Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels. 20122013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00261365.

79 Bristol-Myers Squibb. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated With Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels. 20122013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2005-002126-64.

80 Bristol-Myers Squibb. A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide. 2008:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135408.

81 Bristol-Myers Squibb. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled PhaseII Study Comparing the Safety of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide (Entocort EC) in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00135408.

82 Bristol-Myers Squibb. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled PhaseII Study Comparing the Safety of MDX-010 BMS-734016 Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide Entocort EC in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002678-31.

83 Bristol-Myers Squibb. Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2010:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289640.

84 Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16.

85 Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289640.

86 Bristol-Myers Squibb. A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Two-Arms, Phase III Study in Patients With Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiv-

ing Dacarbazine Plus 10 mg/kg Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00324155.

87 Bristol-Myers Squibb. Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155.

88 Bristol-Myers Squibb. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacabarzine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. 2013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-006082-14.

89 Bristol-Myers Squibb. Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab. 2013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495066.

90 Bristol-Myers Squibb. A Multicenter Treatment Protocol for Expanded Access Use of Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. 2013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00495066.

91 Bristol-Myers Squibb. DDI - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796991.

92 Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Parallel, 3-arm Study to Characterize the Effect of Ipilimumab + Chemotherapy in Patients With Untreated Advanced Melanoma. 2013:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00796991.

93 Bristol-Myers Squibb. Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma. 2011:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050102.

94 Bristol-Myers Squibb. A Randomized Study Comparing MDX-010 (CLTA-4) Alone or in Combination With DTIC in the Treatment of Patients With Chemotherapy Naive Metastatic Melanoma. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050102.

95 Bristol-Myers Squibb. MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. 2011:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094653.

96 Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination With a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Vaccine Monotherapy in HLA-A2*0201-Positive Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00094653.

97 Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination With a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Vaccine Monotherapy in HLA-A2*0201-Positive Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2012:[cited 2013 November 25]. Available from: URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2004-005059-32.

98 Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. J Clin Oncol 2006 May 20;24(15):2283-9.

99 Roussel A, Berthe A, Quereux G, Dreno BRI, Thomare P. Study of a cohort of patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. Annals of Oncology 24[Supplement 1], i36 / P07.04. 2013.
Ref Type: Abstract.

100 Zimmermann ZF, Storrer B, Godara A, Thompson JA, Margolin KA, Tykodi SS, et al. Outcomes and clinical markers associated with benefit from ipilimumab (Ipi) in patients with advanced melanoma: A retrospective single-institution study. Journal of Clinical Oncology 31[15_suppl (May 20 Supplement)], e20048. 2013.
Ref Type: Abstract.

101 Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. Clin Cancer Res 2007 Nov 15;13(22):6681-8.

102 Bedikian AY, Lebbé C, Robert C, Agarwala SS, Cousin T, Wu J, et al. Survival in a phase III, randomized, double-blind study of dacarbazine with or without oblimersen (Bcl-2 antisense) in patients with advanced melanoma and low-normal serum lactate dehydrogenase (LDH; AGENDA). Journal of Clinical Oncology 29[15_suppl (May 20 Supplement)], 8531. 2011. Ref Type: Abstract

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

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

Die nachfolgend dokumentierte bibliographische Literaturrecherche erfolgte für den Abschnitt „4.3.1.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“.

Bibliographische Literaturrecherche für Ipilimumab:

Gemäß der Beschreibung in Abschnitt 4.2.3.2 wurden die relevanten Datenbanken durchsucht, um Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ipilimumab zu identifizieren. Gemeinsam mit den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien und den Studien der Registerrecherche bilden die in der bibliographischen systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ipilimumab (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 4-83 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	http://www.embase.com
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'melanoma'/exp AND [medline]/lim	79.729
#2	'malignant melanoma' AND [medline]/lim	20.011
#3	melanoblastoma AND [medline]/lim	347
#4	'skin neoplasms'/exp AND [medline]/lim	206.924
#5	'skin neoplasm' AND [medline]/lim	133
#6	'skin cancer' AND [medline]/lim	145.544
#7	'cancer of skin' AND [medline]/lim	27
#8	'mucosal neoplasm' AND [medline]/lim	5
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	270.734
#10	metastatic AND [medline]/lim	128.208
#11	advanced AND [medline]/lim	330.383
#12	unresectable AND [medline]/lim	10.451
#13	#10 OR #11 OR #12	446.072
#14	'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' AND [medline]/lim	2.747.009
#15	'therapy'/exp AND [medline]/lim	4.169.037
#16	'therapeutics'/exp AND [medline]/lim	4.169.037
#17	therap* AND [medline]/lim	6.334.815
#18	treatment AND [medline]/lim	3.645.526
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7.407.673
#20	'ipilimumab'/exp OR ipilimumab AND [medline]/lim	1.313
#21	yervoy AND [medline]/lim	155
#22	'mdx-ctla-4' AND [medline]/lim	3
#23	mdxctla4 AND [medline]/lim	0
#24	'mdx-010' AND [medline]/lim	193
#25	mdx010 AND [medline]/lim	7
#26	'mdx-101' AND [medline]/lim	13
#27	mdx101 AND [medline]/lim	0
#28	'bms-734016' AND [medline]/lim	10
#29	bms734016 AND [medline]/lim	1
#30	'moab ctla-4' AND [medline]/lim	0

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	http://www.embase.com
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#31	'monoclonal antibody ctla-4' AND [medline]/lim	9
#32	'anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody' AND [medline]/lim	5
#33	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	1.327
#34	#9 AND #13 AND #19 AND #33	546

Tabelle 4-84 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	http://www.embase.com
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	89.569
#2	'malignant melanoma' AND [embase]/lim	20.812
#3	melanoblastoma AND [embase]/lim	114
#4	'skin neoplasms'/exp AND [embase]/lim	188.430
#5	'skin neoplasm' AND [embase]/lim	162
#6	'skin cancer' AND [embase]/lim	142.878
#7	'cancer of skin' AND [embase]/lim	20
#8	'mucosal neoplasm' AND [embase]/lim	11
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	263.081
#10	metastatic AND [embase]/lim	160.610
#11	advanced AND [embase]/lim	364.302
#12	unresectable AND [embase]/lim	14.104
#13	#10 OR #11 OR #12	506.261
#14	'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' AND [embase]/lim	3.056.861
#15	'therapy'/exp AND [embase]/lim	5.001.488
#16	'therapeutics'/exp AND [embase]/lim	5.001.488
#17	therap* AND [embase]/lim	6.688.323
#18	treatment AND [embase]/lim	4.035.504
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7.739.983
#20	'ipilimumab'/exp OR ipilimumab AND [embase]/lim	2.337
#21	yervoy AND [embase]/lim	270
#22	'mdx-ctla-4' AND [embase]/lim	4
#23	mdxctla4 AND [embase]/lim	0
#24	'mdx-010' AND [embase]/lim	252
#25	mdx010 AND [embase]/lim	28
#26	'mdx-101' AND [embase]/lim	16
#27	mdx101 AND [embase]/lim	0
#28	'bms-734016' AND [embase]/lim	12
#29	bms734016 AND [embase]/lim	1
#30	'moab ctla-4' AND [embase]/lim	0

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	http://www.embase.com
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#31	'monoclonal antibody ctla-4' AND [embase]/lim	11
#32	'anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody' AND [embase]/lim	5
#33	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	2.357
#34	#9 AND #13 AND #19 AND #33	1.161

Tabelle 4-85 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
Datum der Suche	07.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1.022
#2	malignant melanoma	663
#3	melanoblastoma	0
#4	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1.087
#5	skin neoplasm	2.423
#6	skin cancer	3.183
#7	cancer of skin	3.183
#8	mucosal neoplasm	380
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	4.646
#10	metastatic	7.217
#11	advanced	26.588
#12	unresectable	1.160
#13	#10 or #11 or #12	32.092
#14	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	110.467
#15	drug therapy	220.727
#16	MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees	223.241
#17	therap*	366.382
#18	treatment	320.955
#19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18	496.142
#20	ipilimumab	39
#21	yervoy	4
#22	MDX-CTLA-4	0
#23	MDXCTLA4	0
#24	MDX-010	5
#25	MDX010	1
#26	MDX-101	0
#27	MDX101	0
#28	BMS-734016	0
#29	BMS734016	0
#30	MOAB CTLA-4	0

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html	
Datum der Suche	07.11.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Keine Filter.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#31	monoclonal antibody ctla-4	12
#32	anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody	1
#33	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	46
#34	#9 and #13 and #19 and #33	22

Bibliographische Literaturrecherche für den indirekten Vergleich (ZVT):

Gemäß der Beschreibung in Modul 4.2.3.2 wurden die relevanten Datenbanken durchsucht, um Studien mit der zentralen Vergleichstherapie Dacarbazin und mit Vemurafenib zu identifizieren.

Tabelle 4-86 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	http://www.embase.com
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'melanoma'/exp AND [medline]/lim	79.729
#2	'malignant melanoma' AND [medline]/lim	20.011
#3	melanoblastoma AND [medline]/lim	347
#4	'skin neoplasms'/exp AND [medline]/lim	206.924
#5	'skin neoplasm' AND [medline]/lim	133
#6	'skin cancer' AND [medline]/lim	145.544
#7	'cancer of skin' AND [embase]/lim	20
#8	'mucosal neoplasm' AND [medline]/lim	5
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	270.739
#10	metastatic AND [medline]/lim	128.208
#11	advanced AND [medline]/lim	330.383
#12	unresectable AND [medline]/lim	10.451
#13	#10 OR #11 OR #12	446.072
#14	'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' AND [medline]/lim	2.747.009
#15	'therapy'/exp AND [medline]/lim	4.169.037
#16	'therapeutics'/exp AND [medline]/lim	4.169.037
#17	therap* AND [medline]/lim	6.334.815
#18	treatment AND [medline]/lim	3.645.526
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7.407.673
#20	'plx4032'/exp OR plx4032 AND [medline]/lim	993
#21	'plx-4032' AND [medline]/lim	412
#22	vemurafenib AND [medline]/lim	1.008
#23	rg7204 AND [medline]/lim	27
#24	'rg-7204' AND [medline]/lim	51
#25	r05185426 AND [medline]/lim	0
#26	zelboraf AND [medline]/lim	117
#27	'dacarbazine'/exp AND [medline]/lim	11.163
#28	dacarbazin* AND [medline]/lim	11.349
#29	deticene AND [medline]/lim	64
#30	detimedac AND [medline]/lim	6

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	http://www.embase.com
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#31	biocarbazine AND [medline]/lim	6
#32	'dtic-dome' AND [medline]/lim	55
#33	dticdome AND [medline]/lim	0
#34	asercit AND [medline]/lim	0
#35	dacatic AND [medline]/lim	0
#36	fauldetic AND [medline]/lim	0
#37	dic AND [medline]/lim	5.998
#38	dtic AND [medline]/lim	1.074
#39	icdt AND [medline]/lim	6
#40	'nsc-45388' AND [medline]/lim	109
#41	nsc45388 AND [medline]/lim	0
#42	'wr-139007' AND [medline]/lim	0
#43	'imidazole carboxamide' AND [medline]/lim	211
#44	'dimethyl imidazole carboxamide' AND [medline]/lim	1
#45	'imidazole carboxamide dimethyltriazeno' AND [medline]/lim	0
#46	'dimethyl triazeno imidazole carboxamide' AND [medline]/lim	46
#47	'dimethyl-triazeno-imidazole carboxamide' AND [medline]/lim	46
#48	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	18.359
#49	#9 AND #13 AND #19 AND #48	2.020

Tabelle 4-87 (Anhang 4-A):Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	http://www.embase.com
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	89.569
#2	'malignant melanoma' AND [embase]/lim	20.812
#3	melanoblastoma AND [embase]/lim	114
#4	'skin neoplasms'/exp AND [embase]/lim	188.430
#5	'skin neoplasm' AND [embase]/lim	162
#6	'skin cancer' AND [embase]/lim	142.878
#7	'cancer of skin' AND [embase]/lim	20
#8	'mucosal neoplasm' AND [embase]/lim	11
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	263.081
#10	metastatic AND [embase]/lim	160.610
#11	advanced AND [embase]/lim	364.302
#12	unresectable AND [embase]/lim	14.104
#13	#10 OR #11 OR #12	506.261
#14	'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' AND [embase]/lim	3.056.861
#15	'therapy'/exp AND [embase]/lim	5.001.488
#16	'therapeutics'/exp AND [embase]/lim	5.001.488
#17	therap* AND [embase]/lim	6.688.323
#18	treatment AND [embase]/lim	4.035.504
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7.739.983
#20	'plx4032'/exp OR plx4032 AND [embase]/lim	2.001
#21	'plx-4032' AND [embase]/lim	564
#22	vemurafenib AND [embase]/lim	2.019
#23	rg7204 AND [embase]/lim	57
#24	'rg-7204' AND [embase]/lim	79
#25	r05185426 AND [embase]/lim	1
#26	zelboraf AND [embase]/lim	209
#27	'dacarbazine'/exp AND [embase]/lim	14.544
#28	dacarbazin* AND [embase]/lim	14.711
#29	deticene AND [embase]/lim	158
#30	detimedac AND [embase]/lim	9

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	http://www.embase.com
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#31	biocarbazine AND [embase]/lim	7
#32	'dtic-dome' AND [embase]/lim	67
#33	dticdome AND [embase]/lim	0
#34	asercit AND [embase]/lim	0
#35	dacatic AND [embase]/lim	0
#36	fauldetic AND [embase]/lim	0
#37	dic AND [embase]/lim	6.285
#38	dtic AND [embase]/lim	1.385
#39	icdt AND [embase]/lim	5
#40	'nsc-45388' AND [embase]/lim	111
#41	nsc45388 AND [embase]/lim	0
#42	'wr-139007' AND [embase]/lim	0
#43	'imidazole carboxamide' AND [embase]/lim	238
#44	'dimethyl imidazole carboxamide' AND [embase]/lim	2
#45	'imidazole carboxamide dimethyltriazeno' AND [embase]/lim	0
#46	'dimethyl triazeno imidazole carboxamide' AND [embase]/lim	51
#47	'dimethyl-triazeno-imidazole carboxamide' AND [embase]/lim	51
#48	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	22.798
#49	#9 AND #13 AND #19 AND #48	2.976

Tabelle 4-88 (Anhang 4-A): Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
Datum der Suche	07.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1.022
#2	malignant melanoma	663
#3	melanoblastoma	0
#4	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1087
#5	skin neoplasm	2.423
#6	skin cancer	3.183
#7	cancer of skin	3.183
#8	mucosal neoplasm	380
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	4.646
#10	metastatic	7.217
#11	advanced	26.588
#12	unresectable	1.160
#13	#10 or #11 or #12	32.092
#14	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	110.467
#15	drug therapy	220.727
#16	MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees	223.241
#17	therap*	366.382
#18	treatment	320.955
#19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18	496.142
#20	PLX4032	1
#21	PLX-4032	1
#22	vemurafenib	6
#23	RG7204	1
#24	RG-7204	1
#25	R05185426	0
#26	zelboraf	1
#27	MeSH descriptor: [Dacarbazine] explode all trees	398
#28	dacarbazin*	632
#29	deticene	2
#30	detimedac	0

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
Datum der Suche	07.11.2013
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Keine Filter.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#31	biocarbazine	0
#32	DTIC-Dome	1
#33	DTICDome	0
#34	asercit	0
#35	dacatic	0
#36	fauldetic	0
#37	DIC	143
#38	DTIC	232
#39	ICDT	2
#40	NSC45388	0
#41	NSC-45388	12
#42	wr-139007	0
#43	imidazole carboxamide	61
#44	dimethyl imidazole carboxamide	26
#45	imidazole carboxamide dimethyltriazeno	3
#46	dimethyl triazeno imidazole carboxamide	24
#47	dimethyl-triazeno-imidazole carboxamide	16
#48	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47	857
#49	#9 and #13 and #19 and #48	160

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die nachfolgend dokumentierte Studienregisterrecherche erfolgte für den Abschnitt „4.3.1.1.3 Studie aus der Suche in Studienregistern“.

Suche in den Studienregistern für Ipilimumab:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.11.2013
Suchstrategie	melanoma AND (ipilimumab OR yervoy OR MDX-CTLA-4 OR MDXCTLA4 OR MDX-010 OR MDX010 OR MDX-101 OR MDX101 OR BMS-734016 OR BMS734016 OR MOAB CTLA-4 OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody)
Treffer	106

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	13.11.2013
Suchstrategie	melanoma AND (ipilimumab OR yervoy OR MDX-CTLA-4 OR MDXCTLA4 OR MDX-010 OR MDX010 OR MDX-101 OR MDX101 OR BMS-734016 OR BMS734016 OR MOAB CTLA-4 OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody)
Treffer	26

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.11.2013
Suchstrategie	melanoma AND (ipilimumab OR yervoy OR MDX-CTLA-4 OR MDXCTLA4 OR MDX-010 OR MDX010 OR MDX-101 OR MDX101 OR BMS-734016 OR BMS734016 OR MOAB CTLA-4 OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody)
Treffer	164

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	13.11.2013
Suchstrategie	melanoma UND ipilimumab; melanoma UND yervoy; melanoma UND MDX-CTLA-4; melanoma UND MDXCTLA4, melanoma UND MDX-010; melanoma UND MDX010; melanoma UND MDX-101; melanoma UND MDX101; melanoma UND BMS-734016, melanoma UND BMS734016; melanoma UND MOAB CTLA-4, melanoma UND monoclonal antibody ctla-4; melanoma UND anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody)
Treffer	28

Suche in den Studienregistern für den indirekten Vergleich (ZVT):

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.11.2013
Suchstrategie	melanoma AND (vemurafenib OR zelboraf OR PLX4032 OR PLX 4032 OR RG7204 OR R05185426 OR dacarbazine OR DTIC OR detimedac OR DTIC-Dome)
Treffer	193

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	13.11.2013
Suchstrategie	melanoma AND (vemurafenib OR zelboraf OR PLX4032 OR PLX 4032 OR RG7204 OR R05185426 OR dacarbazine OR DTIC OR detimedac OR DTIC-Dome)
Treffer	65

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.11.2013
Suchstrategie	melanoma AND (vemurafenib OR zelboraf OR PLX4032 OR PLX 4032 OR RG7204 OR R05185426 OR dacarbazine OR DTIC OR detimedac OR DTIC-Dome)
	272

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	13.11.2013
Suchstrategie	melanoma UND vemurafenib, melanoma UND zelboraf; melanoma UND PLX4032; melanoma UND PLX 4032; melanoma UND RG7204; melanoma UND R05185426; melanoma UND dacarbazine; melanoma UND DTIC; melanoma UND detimedac; melanoma UND DTIC-Dome
Treffer	48

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

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

Listen der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund für Ipilimumab:

Für Schritt 1 und Schritt 2 der Informationsbeschaffung wurden keine Studien im Volltext gesichtet, da bereits aufgrund der in Titel und Abstract aufgeführten Informationen zum Studiendesign und zu den Interventionen sichergestellt werden konnte, dass auf eine Bewertung dieser Studien im Volltext verzichtet werden kann.

Für Schritt 3 der Informationsbeschaffung wurden die Volltexte der folgenden Studien gesichtet und ausgeschlossen:

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1.	Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Royal RE, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(15):2283-9. (98)	A2
2.	Berthe A, Roussel A, Quereux G, Dreno B, Thomare P. Study of a cohort of patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2013;48(2):77-87. (99)	A1
3.	Zimmerman ZF, Storer B, Godara A, Thompson JA, Margolin KA, Tykodi SS, et al. Outcomes and clinical markers associated with benefit from ipilimumab (Ipi) in patients with advanced melanoma: A retrospective single-institution study. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15). (100)	A3

Listen der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund für den indirekten Vergleich (ZVT):

Für den indirekten Vergleich wurde keine Studie im Volltext gesichtet, da bereits aufgrund der in Titel und Abstract aufgeführten Informationen sichergestellt werden konnte, dass auf eine Bewertung dieser Studien im Volltext verzichtet werden kann.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1 identifizierten Studienpool.

Listen der abgebrochenen Studien für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers:

Tabelle 4-89 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Keine Angabe, da keine gelistete Studie des pU abgebrochen wurden

Listen der abgebrochenen Studien für Ipilimumab:

Tabelle 4-90 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 1 der Informationsbeschaffung

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Keine Angabe, da keine Studien für Schritt 1 der Informationsbeschaffung durch die Studienregisterrecherche identifiziert werden konnten, die abgebrochen wurden.

Tabelle 4-91 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 2 der Informationsbeschaffung

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NCT00357461[1] (CDR0000486705, NCI-06-C-0159, NCI-P6951, MDX-NCI-06-C-0159)	nein	ja	nein	ja	ja http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00357461&Search=Search	ja (101)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

1. Studienstatus laut ClinicalTrial.gov ist „ This study has been withdrawn prior to enrollment”.

Tabelle 4-92 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 3 der Informationsbeschaffung

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Nicht zutreffend, da bei Schritt 3 der Informationsbeschaffung keine relevanten Studien identifiziert wurden, die abgebrochen wurden.

Liste der abgebrochenen Studien für den indirekten Vergleich (ZVT):

Tabelle 4-93 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zum indirekten Vergleich (ZVT)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Keine Angabe, da bei der Studienregisterrecherche keine Studien identifiziert werden konnten, die abgebrochen wurden.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

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

Listen der laufenden Studien für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers:

Die retrospektiven Studien CA184-332 und CA184-338 sind ebenfalls laufende Studien (erster Interimsreport vorliegend). Diese werden an dieser Stelle nicht erneut aufgeführt, da sie als in den H2hH eingeschlossene Studien detailliert im Modul 4.3.1 berichtet werden.

Tabelle 4-94 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, mit Ipilimumab im hinzukommenden Anwendungsgebiet - Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studienmit Ipilimumab im Anwendungsgebiet						
CA184-243 (CT: NCT01709162)	nein	Ja	Nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709162?term=ca184-243&rank=1	nein
CA184-045 (CT: NCT00495066)	ja	Ja	Nein	Ja Interimsreporte 3mg/kg Kohorte vom 20.05.2013; 10 mg/kg Kohorte vom 26.01.2012 (57)	ja http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495066	nein[1]
CA184-143 (CT: NCT01511913)	nein	Ja	Nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01511913?term=ca184-143&rank=1	nein
CA184-169 (CT: NCT01515189)	nein	Ja	Nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515189?term=CA184-169&rank=1	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CA184-199 (CT: nicht registriert in einer öffentlichen Datenbank)	nein	Ja	Nein	nein	nein	nein
CA184-312 (CT: NCT01940809)	nein	Ja	Ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01940809?term=nct01940809&rank=1	nein
CA209-064 (CT: NCT01783938)	nein	Ja	Nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783938?term=ca209-064&rank=1	nein
CA209-067 (CT: NCT01844505)	nein	Ja	Nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505?term=ca209-067&rank=1	nein
CA209-069 (CT: NCT01927419)	nein	Ja	Nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927419?term=ca209-069&rank=1	nein
CA220-007 (CT: NCT01489059)	nein	Ja	Nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489059?term=ca220-007&rank=1	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

1: Erste Kongresspublikationen verfügbar.

Listen der laufenden Studien für Ipilimumab:

Tabelle 4-95 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 1 der Informationsbeschaffung

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Nicht zutreffend, da keine relevanten laufenden Studien für Schritt 1 der Informationsbeschaffung durch die Studienregisterrecherche identifiziert werden konnten.

Tabelle 4-96 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 2 der Informationsbeschaffung

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**Gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
NCT01604889	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604889	nein
NCT01134614	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01134614	nein
NCT01274338	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274338	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01689974	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689974	nein
NCT01708941	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01708941	nein
NCT01709162 (CA184-243)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709162	nein
NCT01740297	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740297	nein
NCT01844505 (CA209-067)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505	nein
NCT01866319	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866319	nein
NCT01879306	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01879306	nein
NCT01927419 (CA209-069)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927419	nein
NCT01940809 (CA184-312)	nein	ja	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01940809	nein
NCT01950390	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01950390	nein
NCT01515	nein	ja	nein	nein	ja	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
189 (CA184-169)					http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515189	
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Tabelle 4-97 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel – Schritt 3 der Informationsbeschaffung

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
NCT01604889	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604889	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NCT01689974	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689974	nein
NCT01515189 (CA184-169)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515189	nein
NCT01708941	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01708941	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01844505 (CA209-067)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505	nein
NCT01866319	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866319	nein
NCT01927419 (CA209-069)	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927419	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Liste der laufenden Studien für den indirekten Vergleich (ZVT):

Tabelle 4-98 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zum indirekten Vergleich (ZVT)

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Datenquellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**Gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NCT00016263	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00016263	ja (102)
2008-006344-19	nein	nein	ja	nein	ja http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006344-19	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

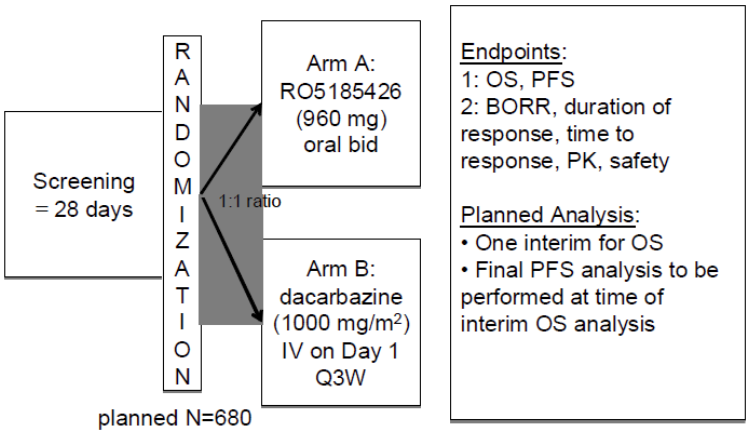
Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die relevanten Informationen für die Tabellen werden aus dem jeweiligen CSR (inkl. vorliegender Addenden) extrahiert und übersetzt; eine Ausnahme stellt die Studie BRIM 3 dar, hier werden die Informationen des Anhang F des Moduls 4A Vemurafenib vom 17.02.2012 der Roche Pharma AG entnommen (70).

Für Item 6a wurde der Wortlaut der "*Primary und secondary objectives*" aus dem CSR übertragen, sofern hier ausführlicher die patientenrelevanten klinischen Endpunkte der Studie widerspiegelt wurden als im Wortlaut der "*Endpoints*".

Tabelle 4-99 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie BRIM3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Ko-primäre Endpunkte:</u>** Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib als Monotherapie im Vergleich zu Dacarbazin anhand von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) **<u>Sekundäre Endpunkte:</u>** - Weitergehende Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin basierend auf der Remissionsrate (BORR), Zeit bis zur Progression und Ansprechdauer - Bewertung des Verträglichkeits- und Sicherheitsprofils von Vemurafenib auf Basis der National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCA-E) (Version 4.0) - Weiterführende Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils (PK) von Vemurafenib - Validierung des cobas® 4800 BRAF-V600 Mutations Tests als begleitendes diagnostisches Testverfahren zur Identifizierung von BRAF-V600 Mutationen in der DNA, die aus Formalin-fixierten, in Paraffin- eingebetteten Tumorproben extrahiert wurden **<u>Exploratorische Endpunkte:</u>** - Untersuchung der Lebensqualität (QoL) der Behandlungsgruppen mittels des Fragebogens FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma) (Version 4), einer Schmerzskala (visuelle Analogskala, VAS) und des Fragebogens Physical symptom- improvement outcomes - Beurteilung des Ansprechens von Melanomen, welche bestimmte Nicht-V600E Mutationen (z.B. V600K und V600D) in Kodon 600 des BRAF Gens tragen auf Vemurafenib - Untersuchung weiterer möglicherweise relevanter Biomarker: - Um das weitere Ansprechen auf Vemurafenib zu prognostizieren - Um die primäre oder erworbene Resistenz gegenüber Vemurafenib aufzuklären - Um die pharmakodynamischen Effekte von Vemurafenib zu zeigen - Um die Erkrankung zu beobachten - Beurteilung der molekularen Charakteristika von Plattenepithelkarzinomen (squamous cell carcinomas, SCCs), die eventuell bei Patienten beobachtet werden, die mit Vemurafenib behandelt wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin in zuvor unbehandelten Patienten mit histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, entweder: - in den Behandlungsarm A: Vemurafenib oral, zweimal täglich (bid), jeweils in der Dosierung von 960 mg oder - in den Kontrollarm B: Dacarbazin intravenös 1000 mg/m2 an Tag 1 alle drei Wochen (3 Wochen Zyklus). **Figure 1 Study Design and Endpoint Summary**  Es wurde mit dem Einschluss von 680 Patienten in die Studie geplant. Zwischen dem 4. Januar 2010 und 16. Dezember 2010 wurden insgesamt 675 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen: 337 Patienten in den Vemurafenibarm und 338 Patienten im Dacarbazinarm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment B wurde am 08. Juni 2010 umgesetzt:** - Es wurde klargestellt, dass bestimmte Daten zur medizinischen Vorgeschichte bei allen gescreenten Patienten entfernt werden (d.h., bei BRAF-negativen Patienten blieb nur der letzte verfügbare LDH-Wert erhalten) - Die Information bzgl. der BRAF-Analyse mittels cobas® 4800 BRAF-V600 und die Durchführung der Analyse wurden klargestellt (insbesondere die Beschaffenheit der Formalin-fixierten, in Paraffin- eingebetteten Tumorproben zur Bestimmung der BRAF Mutation wurden näher spezifiziert) - Es wurde ergänzt, dass die BRAF-Mutationsanalyse durchgeführt wird, nachdem die Einwilligungserklärung unterschrieben wurde aber vor allen anderen Screeningmaßnahmen, und dass alle folgenden • Screeningmaßnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis des cobas® Tests positiv ist. - Der zeitliche Verlauf der klinischen Untersuchungen und Abläufe wurde klargestellt und dem neuen Untersuchungsplan angepasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bei Patienten, bei denen ein CT-Scan kontraindiziert war, wurde klargestellt, dass sie mittels Magnetresonanz-Verfahren untersucht werden können, um sie hinsichtlich nicht-kutaner Plattenepithelkarzinome zu überwachen. - Um den Gebrauch der Visuellen Analog-Skala (VAS) zu vereinfachen, wurde die Gebrauchsanweisung so geändert, dass Patienten ganze Zahlen einkreisen konnten, statt auf einer Linie das Ausmaß ihres Schmerzes zu markieren. - Es wurden Ergänzungen bzgl. der akzeptablen Dauer der Verzögerung/Unterbrechung der Vemurafenib-Gabe vorgenommen, um klarzustellen, wann Verzögerungen/Unterbrechungen in Abhängigkeit des Schweregrades der unerwünschten Ereignisse auftreten. - Ein Abschnitt über die Beurteilung der Compliance bzgl. Dacarbazin wurde ergänzt. - Es wurde klargestellt, dass alle Fälle von Plattenzellkarzinom als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden müssen. **Amendment C, umgesetzt am 01. November 2011** (vor der Interimanalyse des Gesamtüberlebens): - Der geschätzte Behandlungseffekt von Vemurafenib, gemessen an der Hazard Ratio für Tod, wurde von 0,75 nach 0,65 geändert (basierend auf einer Änderung des geschätzten medianen Gesamtüberlebens im Vemurafenibarm von 10,67 nach 12,3 Monate); Grund waren die vorläufigen Ergebnisse von Phase I- und Phase II-Studien, die darauf hindeuteten, dass das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten länger als geplant sein würde; zusammen mit einer Änderung des Typ 1-Fehlers (siehe Punkt 4 unten) ergab dies eine Verminderung der Zahl der Todesfälle, die für die finale Analyse notwendig war (196 statt 468 Todesfälle; es sei angemerkt, dass die geplante Power [80%] zum Nachweis eines Behandlungseffekts noch geändert wurde). - Die Anzahl der Interimanalysen für OS wurde von zwei (bei 50% und 75%) nach eins (bei 50%) und die Methode zur Bestimmung der Wirksamkeitsgrenzen von O'Brien nach Pocock geändert. - Progressionsfreies Überleben wurde als co-primärer Endpunkt und als Teil der primären Studienziele ergänzt, da PFS bei Patienten mit metastasiertem Melanom einen klinischen Nutzen darstellt; PFS wurde somit als co-primärer Endpunkt zu OS ergänzt, um die gesammelte Evidenz eines Behandlungseffekt von Vemurafenib zu stärken; es wurde spezifiziert, dass die finale Analyse von - PFS zum gleichen Zeitpunkt wie die Interimanalyse des OS stattfinden würde. - Die Typ 1-Fehlerrate wurde von 0,025 (zweiseitig) nach 0,05 (zweiseitig) geändert, da sie nach Ansicht des Sponsors adäquat für diese Studie war; Typ 1-Fehler für die co-primären Endpunkte waren 0,045 (zweiseitig) für OS und 0,005 (zweiseitig) für PFS, um eine Typ 1-Fehlerrate von 0,05 (zweiseitig) für die Studie aufrecht erhalten zu können. - Die Möglichkeit eines Crossovers vom Dacarbazin- in den Vemurafenibarm wurde eingeräumt, falls diese von Seiten des DSMB auf Grundlage der Interimanalyse des OS empfohlen wurde. Crossover war nur unter bestimmten Bedingungen erlaubt (siehe Protokoll).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nach Datenbankschluss für diesen Studienbericht wurde ein weiteres Amendment umgesetzt. **Amendment D, umgesetzt am 16. Februar 2011:** - Es wurde allen Patienten die Möglichkeit des Crossovers von der Dacarbazin-Gruppe zur Vemurafenib-Gruppe gegeben (einschließlich Patienten, die eine systemische Therapie in Folge einer progredienten Erkrankung erhielten, und solchen mit asymptomatischen Hirnmetastasen). Die Auswaschperiode betrug 14 Tage. Crossover von der Vemurafenib-Gruppe zur Dacarbazin-Gruppe wurde verboten. - Vorsichtsmaßnahmen zur Begleitmedikation wurden ergänzt hinsichtlich möglicher Arzneimittel-Wechselwirkungen mit allen Begleitmedikationen, die durch CYP450 1A2, 3A4 und 2C9 metabolisiert werden, solchen, die CYP3A4 inhibieren oder induzieren, und Medikationen und Ergänzungsstoffen, die sich auf QT-Intervallverlängerungen auswirken. - Stärkere Überwachung von EKGs und Elektrolyten, bevor mit der Behandlung mit Vemurafenib begonnen wird und während der Behandlung, um mögliche QTc-Verlängerungen zu behandeln. - Die Beurteilung und Untersuchung von molekularen Charakteristika verdächtiger Läsionen, zusätzlich zur Beurteilung von Plattenzellkarzinomen, wurden ergänzt.
4	Probanden / Patienten	Die Zielpopulation der Studie waren erwachsene Patienten (≥18 Jahre) beider Geschlechter mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom, die zuvor keine systemische Krebstherapie erhalten hatten und deren Melanom eine BRAF-V600 Mutation trug, die mit dem cobas® 4800 BRAF-V600 Mutations-Test nachgewiesen wurde.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** Die Patienten mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: 1. Männliche oder weibliche Patienten ≥18 Jahre 2. histologisch gesichertes metastasiertes Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) gemäß American Joint Committee on Cancer [AJCC]. Das nicht resezierbare Stadium IIIC musste von einem chirurgisch tätigen Onkologen bestätigt werden. 3. Behandlungsnaiv, z.B. keine vorherige systemische Krebstherapie für die fortgeschrittene Erkrankung (Stadium IIIC und IV). Nur eine vorherige adjuvante Immuntherapie war erlaubt. 4. Vor Beginn der Behandlung musste eine BRAF-V600 positive Mutation (identifiziert durch den Roche cobas Test) vorliegen 5. ECOG Performance Status von 0 oder 1 6. Lebenserwartung >3 Monate 7. Mit den RECIST Kriterien (Version 1.1) nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung 8. Erholung von großen operativen Eingriffen oder erheblichen traumatischen Verletzungen mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung 9. Kutane Plattenepithelkarzinome, die bei Behandlungsbeginn identifiziert wurden, mussten operativ entfernt werden. Eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		adäquate Wundheilung musste vor Studienbeginn sichergestellt sein. Eine Untersuchung der Haut bei Studienbeginn war für alle Patienten erforderlich. 10. Eine adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion definiert durch Laborparameter innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung war sicherzustellen: - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥1,5 x 109/l - Blutplättchenzahl ≥100 x 109/l - Hämoglobin ≥9 g/dl - Serumkreatinin ≤1,5 x obere Normgrenze (ULN) - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤2,5 x ULN - Bilirubin ≤1,5 x ULN (für Patienten mit Gilberts Syndrome, Bilirubin ≤3 x ULN) - Alkalische Phosphatase ≤2,5 x ULN (≤5 x ULN für Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen) 11. Für prämenopausale Frauen: negativer Serum Schwangerschaftstest innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Behandlung; nicht-gebärfähige Frauen wurden eingeschlossen, wenn sie operativ sterilisiert oder seit ≥1 Jahr postmenopausal waren 12. Für Männer und gebärfähige Frauen war die Verwendung einer effektiven Methode zur Empfängnisverhütung während und bis mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung gemäß ärztlicher Anweisung in Übereinstimmung mit lokalen Anforderungen vorgeschrieben 13. Fehlen von psychischen, familiären, soziologischen oder geographischen Vorbedingungen, die eine Einhaltung des Studienprotokolls und des Follow-up Zeitplans eventuell erschweren könnten; diese Vorbedingungen wurden mit den Patienten vor Studieneinschluss besprochen 14. Vor Studienbeginn und bevor jegliche studienbezogenen Untersuchungen vorgenommen wurden, lag eine unterschriebene Einverständniserklärung vor. **<u>Ausschlusskriterien:</u>** Patienten, die irgendwelche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Aktive Läsionen des Zentralen Nervensystems (ZNS) (z.B. radiographisch instabile, symptomatische Läsionen). Patienten mit stereotaktischer Therapie oder chirurgischem Eingriff waren einschließbar, wenn sich für ≥3 Monate keine Krankheitsprogression im Gehirn zeigte. Die Patienten durften seit ≥3 Wochen keine Therapie mit Kortikosteroiden erhalten haben. Eine Radiotherapie des gesamten Gehirns war nicht gestattet, außer bei Patienten mit endgültiger Resektion oder stereotaktischer Therapie aller radiologisch feststellbaren parenchymalen Läsionen. 2. Karzinomatöse Meningitis in der Vorgeschichte 3. Regionale Infusions- oder Perfusionstherapie an den Gliedmaßen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Anstehende oder laufende Verabreichung von Krebstherapien, die nicht den in dieser Studie verabreichten entsprechen 5. Schwangere oder stillende Frauen 6. Refraktäre Übelkeit oder Erbrechen, Malabsorption, externer Gallenshunt oder signifikante Dünndarmresektion, welche eine adäquate Vemurafenibabsorption ausschließen würde (Patienten mussten in der Lage sein, Tabletten zu schlucken) 7. Mittleres QTc Intervall ≥450 Millisekunden beim Screening 8. NCI CTCAE Version 4.0 Grad 3 Blutung innerhalb der ersten 4 Wochen nach Beginn der Behandlung in der Studie 9. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina, koronare/peripherer Aortenbypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen, unkontrollierter Bluthochdruck, Gehirnschlag oder transitorische ischämische Attacke oder symptomatische Lungenembolie 10. Bekannte klinisch bedeutsame aktive Infektion 11. Allogene Knochenmarkstransplantation oder Organtransplantation in der Vorgeschichte 12. Andere schwere, akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Zustände oder abnormale Laborparameter, die das mit einer Studienteilnahme oder Einnahme der Studienmedikation verbundene Risiko für den Patienten erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten, was den Patienten nach Urteil des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie machen würde. 13. Frühere Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Melanome in-situ und Zervixkarzinome in-situ (eine isolierte Erhöhung Prostata-spezifischer Antigene in Abwesenheit eines radiographischen Nachweises für metastasierten Prostatakrebs war gestattet) 14. Frühere Behandlung mit einem BRAF Inhibitor 15. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), eine mit AIDS in Verbindung stehende Erkrankung, aktive Virushepatitis B oder C 16. Randomisierung in diese Studie an einem anderen teilnehmenden Zentrum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	**Sponsor der Studie** Hoffmann-La Roche, Inc. **Leitender Prüfarzt** Paul Chapman, MD Memorial Sloan-Kettering 1275 York Avenue New York, NY 10065 **Unterzeichner des Sponsors** Somnath Sarker, Ph.D. **Für die klinischen und statistischen Analysen Verantwortliche** Richard Lee, MD Clinical Science Leader Somnath Sarkar, Ph.D. Director, Biostatistics Deputy Global Head, Biostatistics Oncology **Studienmanagement und Qualitätssicherung der Daten** - Quintiles, eine Contract Research Organization (CRO), stellte das Site Management, Datenmanagement, Monitoring und Unterstützung des Projektmanagement unter der folgenden Adresse bereit: Quintiles Limited Station House, Market Street Bracknell Berkshire, RG12 1HX United Kingdom - Das Datenmanagement wurde von Quintiles unter der folgenden Adresse durchgeführt: Quintiles 6700 W. 115th Street Overland Park, KS 66211 **Studienzentren** Die randomisierten Patienten wurden in insgesamt 104 Zentren betreut, darunter USA (22 Zentren), Deutschland (17 Zentren), UK (14 Zentren), Australien (11 Zentren), Frankreich (10 Zentren), Italien (7 Zentren), Kanada (7 Zentren), Neuseeland und Schweden (jeweils 4 Zentren), Niederlande und Israel (jeweils 3 Zentren) und die Schweiz (2 Zentren).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<table><tr><th></th><th>Dacarbazin N = 338</th><th>Vemurafenib N = 337</th></tr><tr><td>Geographische Region</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Australien/ Neuseeland</td><td>38 (11%)</td><td>39 (12%)</td></tr><tr><td>Nordamerika</td><td>86 (25%)</td><td>86 (26%)</td></tr><tr><td>Andere</td><td>11 (3%)</td><td>7 (2%)</td></tr><tr><td>Westeuropa</td><td>203 (60%)</td><td>205 (61%)</td></tr><tr><td>n</td><td>338</td><td>337</td></tr></table> **Data and Safety Monitoring Board** Die Daten dieser Studie wurden von einem externen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) überwacht. Das DSMB, welches Sicherheitsdaten aus allen Vemurafenib-Studien geprüft hat, bestand aus Klinikern, die Experten im Anwendungsgebiet sind und einem Statistiker. Das DSMB hat alle verfügbaren Daten zu Sicherheit aus dieser Studie in regelmäßig festgelegten Zeitintervallen, die in der DSMB Charter festgelegt wurden, geprüft. Zusätzlich hat das DSMB für diese Studie die Ergebnisse der Interimsanalyse für das Gesamtüberleben und die präspezifizierte finale Analyse des progressionsfreien Überlebens, die zum Zeitpunkt der Interimsanalyse des Gesamtüberlebens durchgeführt wurde, geprüft. Im Anschluss an jede Prüfung der Daten machte das DSMB dem Sponsor Empfehlungen bezüglich der Durchführung der Studie gemäß der DSMB Charter. Ein unabhängiges Datenkoordinationszentrum (CEVA, eine Abteilung von Quintiles; 5827 South Miami Boulevard, Morrisville, North Carolina 27560) stellte dem DSMB die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung. **BRAF-V600 Mutationsstatus** Der BRAF-V600 Mutationsstatus des Tumorgewebes wurde geprüft, um die Eignung der Patienten für die Studie festzustellen. Dazu wurde der cobas® 4800 BRAF-V600 MutationsTest durch folgende Labore eingesetzt: - Esoterix Clinical Trial Services, Research - Triangle Park, North Carolina; Clarient, Inc., Aliso Viejo, California; - TMD - A Quintiles Central Laboratory, Westmont, Illinois; - Targos Molecular Pathology, Kassel, Deutschland; - Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien. Sanger und 454 Sequenzierung wurden durchgeführt von SeqWright, Inc., Houston, Texas.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Vemurafenib** Die Patienten erhielten regelmäßige orale Dosen Vemurafenib, zweimal täglich 960 mg ohne geplante Unterbrechungen. Die Patienten nahmen vier Tabletten zu je 240 mg am Morgen und am Abend (960 mg bid resultierend in einer täglichen Gesamtdosis von 1920 mg). Nach einer Nüchternphase von 8 Stunden an Tagen, an denen pharmakokinetische Werte ermittelt wurden (Tag 1 von Zyklus 1-4,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6, 8 und 10 und Tag 1 aller folgenden Zyklen) wurde Vemurafenib den Patienten als Teil der geplanten Besuche in der Klinik verabreicht; nach der Gabe hatten die Patienten eine weitere Nüchternphase von 4 Stunden. Wenn Patienten nicht in der Lage waren, die Nüchternphase morgens an Tagen einzuhalten, an denen pharmakokinetische Werte ermittelt wurden, konnten sie, wenn nötig, leichte Nahrung zu sich nehmen (z.B. Cracker, Toast, Saft und Wasser). An Tagen, an welchen die Patienten die Studienmedikation zu Hause einnahmen, war keine Nüchternphase notwendig. **Dacarbazin** Dacarbazin wurde intravenös in einer Dosis von 1000 mg/m2 über bis zu 60 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen verabreicht (3 Wochen waren eine Zykluslänge). Die Verabreichung konnte bis zu 2 Tage früher oder 7 Tage später erfolgen. Für Patienten, die Dacarbazin erhielten, war keine Nüchternphase erforderlich und während der Dauer der Studie wurden von diesen Patienten keine pharmakokinetischen Proben genommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkte** **Gesamtüberleben** Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, die Ursache war unerheblich. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse am Leben waren, wurde die Zeit des Gesamtüberlebens zensiert bis zum letzten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Dazu wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder der letzten Begutachtung herangezogen. Überlebenszeit für Patienten mit keiner Überlebensinformation nach Studienbeginn wurde auf das Randomisierungsdatum zensiert. **Progressionsfreies Überleben** Die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde zum Zeitpunkt der Interims-Wirksamkeits-Analyse für OS durchgeführt. Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt einer Krankheitsprogression (basierend auf dem Datum der Tumorbewertung) oder des Todes (durch jedwede Ursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Der Tod eines Patienten, von dem keine Krankheitsprogression berichtet worden war, wurde als Ereignis zum Datum des Todes gewertet. Patienten, die am Leben waren und keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden auf den Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung vor der abschließenden Analyse zensiert. Das progressionsfreie Überleben der Patienten, welche keine Tumorbeurteilung nach Behandlungsbeginn aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. **Sekundäre Endpunkte** **Beste Gesamtansprechrate** Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das die beste Gesamtansprechrate (best overall response rate, BORR).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zur Bewertung der statistischen Signifikanz der besten Gesamtansprechrate wurde ein hierarchischer Ansatz verwendet. Wenn einer der ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben oder progressionsfreies Überleben die Anforderungen an eine statistische Signifikanz erfüllte, wurde die statistische Signifikanz der besten Gesamtansprechrate auf einem 0,05-Niveau (zweiseitig) ausgewertet. Der beste Gesamtansprechen war definiert als vollständiges (complete response, CR) oder teilweises Tumoransprechen (partial response, PR), welches per RECIST Version 1.1 bestätigt wurde (für weitere Details zu RECIST Version 1.1 Anforderungen, siehe http://www.eortc.be/Recist/documents/RECISTGuidelines.pdf). Das beste Gesamtansprechen wurde auf Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der nächsteten Tumorbeurteilung festgelegt. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden als Non-Responder gewertet. Dies schloss Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhalten haben sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte. **Dauer des Ansprechens (Duration of Response)** Die Dauer des Ansprechens wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für das beste Gesamtansprechen erfüllten. Die Dauer des Ansprechens war definiert als Zeitpunkt des frühesten qualifizierten Ansprechens bis zu Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Ursache. Bei Patienten, die nach dem qualifizierten Ansprechen am Leben und ohne Progression waren, wurde die Ansprechdauer auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Daten Cut-Off der Studie zensiert. **Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)** Zeit bis zum Ansprechen wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für das beste Gesamtansprechen erfüllten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum frühesten qualifizierten Ansprechen. **Unerwünschte Ereignisse** Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden in Häufigkeitstabellen und nach NCI-CTCAE Grade, Version 4.0 dargestellt. Ein Patient, bei dem dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurde bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt. Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst: - Unerwünschte Ereignisse - Schwere unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die besonderer Aufmerksamkeit bedurften (vordefiniert als Plattenepithelkarzinom [cuSCC]; toxische Hautreaktionen wie Ausschlag oder Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Anstieg der Werte bei Leberfunktionstests (LFT) und Arthralgien) - Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse - Schwere arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verlängerung der Repolarisation des Herzens oder Arrhythmien (definiert als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Herzklopfen, Schwindelgefühl, Synkope, kardiale Arrhythmien oder plötzlicher Tod) in Verbindung standen - Unterwünschte Ereignisse, die mit Funktionsstörungen des Herzens in Verbindung standen (definiert als Myokardiopathie, verringerter linksventrikulärer Auswurffraktion oder Myokardinfarkt) - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienmedikation führten - Unerwünschte Ereignisse , die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führten - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten - Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad 3 oder höher Unerwünschte Ereignisse getrennt nach Alter und Geschlecht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Studienprotokoll (Amendment C) und der SAP wurden auf Behördenanregung wie folgt geändert: - Der Typ I Fehler (Alpha) wurde von 0,025 (2-seitig) auf 0,05 (2-seitig) geändert PFS (vorher sekundärer Endpunkt) wurde als ko-primärer Endpunkt ergänzt. - Um das Alpha-Niveau von 0,05 (2-seitig) zu erhalten und gleichzeitig beide ko-primären Endpunkte OS und PFS berücksichtigen zu können, basierte die statistische Signifikanz für OS auf einem Alpha-Niveau von 0,045 (2-seitig; nach Pocock mit Lan-DeMet spending function) und die für PFS auf einem Alpha-Niveau von 0,005 (2-seitig).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**<u>Statistical Hypothesis and Planned Sample Size</u>** Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von etwa 680 Patienten im Verhältnis von 1:1 in den Vemurafenibarm (Arm A) und den Dacarbazinarm (Arm B) vor. Der Typ 1 Fehler (alpha) für diese Studie war 0,05 (zweiseitig). Es gab zwei ko-primäre Wirksamkeits-Endpunkte in dieser Studie: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Um das Alphalevel von 0,05 (zweiseitig) bei zwei ko-primären Endpunkte zu wahren, basierte die statistische Signifikanz für den Vergleich des Gesamtüberlebens auf einem Alphalevel von 0,045 (zweiseitig) und die statistische Signifikanz für den Vergleich des progressionsfreien Überlebens auf einem Alphalevel von 0,005 (zweiseitig). Die statistische Hypothese keines Behandlungseffektes (Nullhypothese) gegen die Alternativhypothese, dass ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, wurde mittels zweiseitiger statistischer Tests geprüft. Eine Futility-Analyse war nicht geplant. **<u>Gesamtüberleben</u>** Die Fallzahlplanung sah 196 Todesfälle (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 80%iger Power eine Hazard Ratio von 0,65 für Tod in der Vemurafenibgruppe verglichen mit den Dacarbazinbehandelten unter folgende Annahmen: - 0,045 Signifikanzlevel (zweiseitig)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Log-Rank Test (zweiseitig) - Medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten in der Dacarbazin- und 12,3 Monate in der Vemurafenibgruppe - Zugang von 41 Patienten pro Monat - Interimsanalyse des Gesamtüberlebens bei einer 50% Information **<u>Progressionsfreies Überleben</u>** Die Fallzahlplanung sah 187 PFS-Ereignisse (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 90%iger Power eine Hazard Ratio von 0,55 für die Vemurafenibgruppe verglichen mit den Dacarbazinbehandelten unter folgende Annahmen: - 0,005 Signifikanzlevel (zweiseitig) - Log-Rank Test (zweiseitig) - Medianes progressionsfreies Überleben von 2,5 Monaten in der Dacarbazin- und 4,5 Monate in der Vermurafenibgruppe - Zugang von 41 Patienten pro Monat Keine Interimsanalyse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde in Absprache mit den Behörden festgelegt, dass: - Die Interim-Analyse des OS früher (bei voraussichtlich 98 für OS bzw. 187 Ereignissen für PFS) als bisher geplant durchgeführt werden sollte. Zum gleichen Zeitpunkt würde die finale Analyse des PFS erfolgen. - Sollte das DSMB (Data Safety Monitoring Board) zudem feststellen, dass die Studie beide ko-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreicht, würde ein Crossover von Patienten des Dacarbazin-Kontrollarm zum Vemurafenib-Behandlungsarm ermöglicht werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden nach der Methode von Pocock und Simon in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme der Studie randomisiert (57). Vier Stratifizierungsfaktoren wurden bei der Randomisierung zur Minimisierung der Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen berücksichtigt: geographische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere), ECOG Performance Status (0,1), Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b und M1c) und Laktatdehydrogenasespiegel (normal, erhöht). Bei Verwendung der Methode von Pocock und Simon wird jeder Patient unter Berücksichtigung der Gruppenbalance auf Basis zuvor randomisierter Patienten in die Behandlungsarme randomisiert. War eine Balance der Behandlungsgruppen vorhanden, wurde mit einer „fair coin“ (Wahrscheinlichkeit 0,5) randomisiert Waren die Behandlungsgruppen nicht ausgeglichen, wurde mit einer „biased coin“ (Wahrscheinlichkeit 0,9) randomisiert, um die Imbalance zwischen den Gruppen zu minimieren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nachdem die Tumorproben für jeden mittels des cobas® 4800 BRAF-V600 Mutations-Tests positiv auf die BRAF-V600 Mutation getesteten Patienten archiviert und alle anderen Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die offene Behandlungmit Vemurafenib oder Dacarbazin randomisiert. Durch folgende 4 Stratifizierungsfaktoren wurde ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen bei der Randomisierung minimiert - Region (Nord-Amerika, West-Europa, Australien/Neuseeland, andere) - ECOG performance status bei Randomisierung (0, 1) - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b und M1c) - Serum-LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, wurden nicht ersetzt. Die Ersetzung von Studienzentren aufgrund extrem langsamer Rekrutierung oder schlechter Einhaltung des Studienprotokolls war möglich.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine offene Studie handelt, gibt es keine Angaben zur Umsetzung einer Verblindung. Die Begründung für die Verwendung des offenen Studiendesigns ist, wie folgt: 1. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Wirkstoffe gewählt (Vemurafenib: oral / Dacarbazin: intravenös). Die Verwendung einer double-dummy Technik zur Überwindung der eindeutigen Identifizierung der Wirkstoffe wurde für die Patienten als nicht zumutbar beurteilt. 2. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem unmöglich (31). 3. Des Weiteren wurde der primäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ als nicht verzerrungsanfällig gegenüber einem offenen Studiendesign betrachtet. Dementsprechend konnte in der Studie NO25026 (BRIM3) eines offenen Studiendesigns verwendet werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Primäre Endpunkte</u>** **Gesamtüberleben** Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Die Hazard Ratio der Mortalität für die Vemurafenibgruppe verglichen mit den Patienten der Dacarbazingruppe und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Das 95% Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Der Kaplan-Meier Schätzer für das 6-Monats-Gesamtüberleben und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden ebenfalls berechnet. **Progressionsfreies Überleben** Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Die Hazard Ratio der Krankheitsprogression oder der Mortalität der Vemurafenibgruppe verglichen mit den Patienten der Dacarbazingruppe und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet.Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Das 95% Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Der Kaplan-Meier Schätzer für das 6-Monats-Progressionsfreie Überleben und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden ebenfalls berechnet.

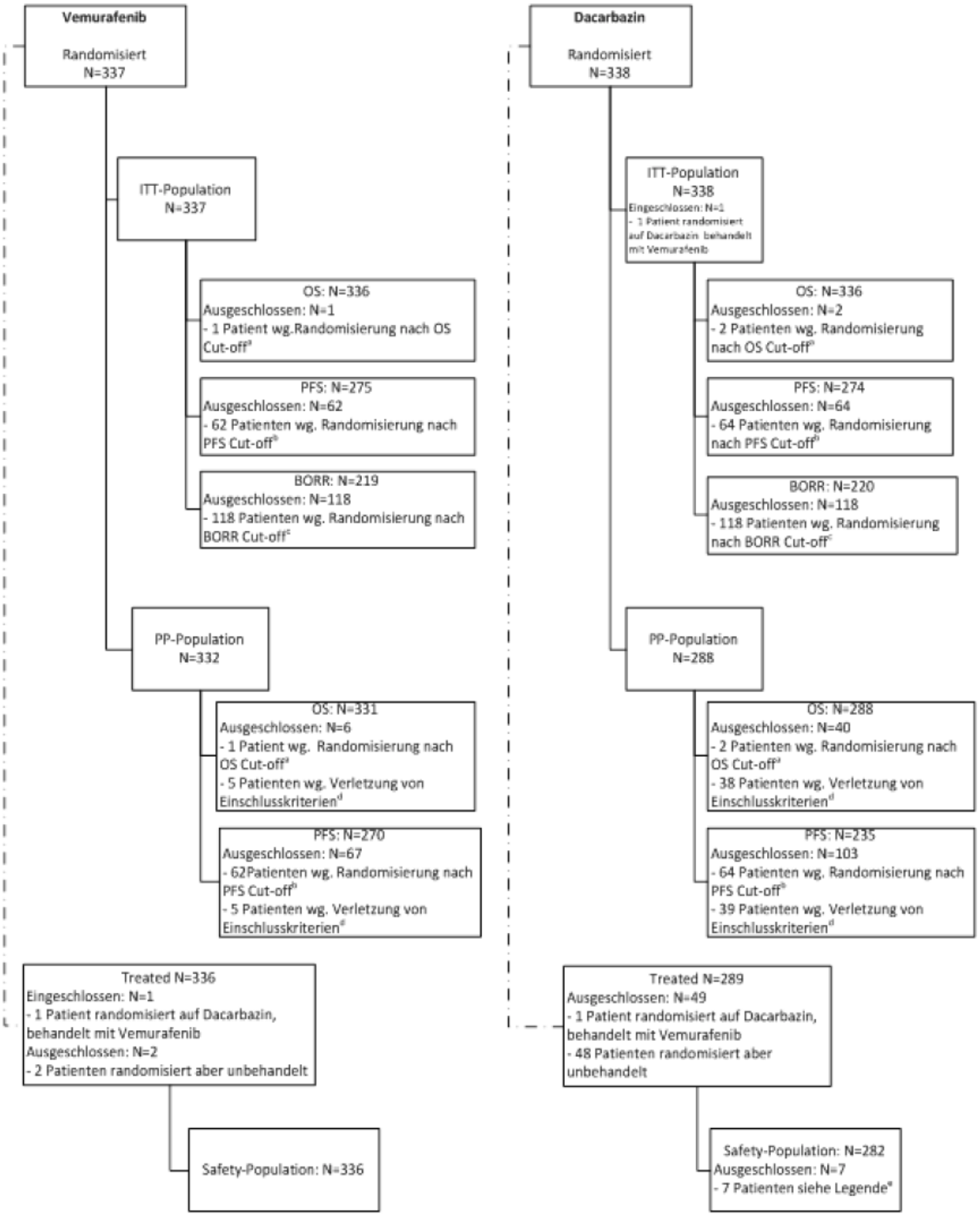
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Endpunkte **Beste Gesamtansprechrate** Die beste Gesamtansprechrate und das zugehörige 95% Clopper-Pearson Konfidenzintervall wurden für beide Behandlungsgruppen berechnet. Des Weiteren wurde der Unterschied der besten Gesamtansprechrate zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95% Hauck-Anderson Konfidenzintervall berechnet. Ein Vergleich der besten Gesamtansprechrate der Behandlungsgruppen erfolgte über einen Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur. **Ansprechdauer** Da die Bestimmung dieses Endpunktes auf einer nicht-randomisierten Subgruppe von Patienten basierte, wurde keine formale Hypothesentestung durchgeführt. Die Durchführung des Log-Rank-Tests hatte nur beschreibende Funktion. Die mediane Ansprechdauer wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Zur Berechnung des 95% Konfidenzintervalls wurde die Methode von Brookmeyer und Crowley verwendet. **Zeit bis zum Ansprechen** Die „Zeit bis zum Ansprechen“ wurde mittels deskriptiver Statistik beschrieben (Median, 25% und 75% Quartile Minimum, Maximum). Für diesen Endpunkt wurde keine formale Hypothesentestung durchgeführt. **Unerwünschte Ereignisse** Patienten, die Studienmedikation (Vemurafenib oder Dacarbazin) erhalten hatten und während der Studie mindestens einmal untersucht wurden, wurden in die Analyse zur Sicherheit eingeschlossen. Alle Daten zur Sicherheit wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Zusammenfassungen inklusive Forest-Plots für “Time to Event”-Endpunkte wurden für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die beste Gesamtansprechrate erstellt für Patientensubgruppen, die wie folgt definiert waren: - Alter (in Jahren) bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41−54, 55−64, 65−74, ≥75) - Rasse (nicht weiß, weiß) - Geschlecht (weiblich, männlich) - Region (Nord-Amerika, West-Europa, Australien/Neuseeland, andere) - ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1) - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c) - LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) - Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja) - BRAF Mutationsstatus ermittelt durch Sanger Sequenzierung (V600E, Nicht-V600E)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalysen **Gesamtüberleben** Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Log-Rank Test und Berechnung der Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurden mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren durchgeführt, die vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung zur Verfügung gestellt wurden: - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c) - LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) - ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1) **Progressionsfreies Überleben** Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Log-Rank Test und Berechnung der Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurde mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt wie die stratifizierten Analysen des Gesamtüberlebens.
-	**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	Vemurafenibarm: a) n = 337 b) n = 335 c) n = 336 Dacarbazinarm: a) n = 338 b) n = 289 c) n = 336 Zwischen dem 4. Januar 2010 und 16. Dezember 2010 wurde insgesamt 675 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen: 337 Patienten in der Vemurafenibarm und 338 Patienten im Dacarbazinarm. Im Vergleich zum Vemurafenibarm nahmen mehr Patienten, die in den Dacarbazinarm randomisiert wurden, nicht an der Studie teil (2 vs. 48) bevor sie die Studienmedikation erhielten. Dies führte dazu, dass weniger Patienten im Dacarbazin- als in den Vemurfenibarm behandelt wurden (289 vs. 336). Insgesamt wurden 675 Patienten in Zentren in den USA, Deutschland, UK, Australien, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Schweden, Niederlande, Israel und der Schweiz eingeschlossen. Damit wurden von den randomisierten Patienten 408 (60%) in Zentren in Westeuropa, 172 (25%) in Nordamerika, 77 (11%) in Australien/Neuseeland und 18 (3%) in Israel behandelt. Insgesamt wurden Patienten in 104 Zentren in die Studie randomisiert. Die Anzahl der Patienten pro Zentrum variierte zwischen 1 und 30.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vemurafenibarm: -2 Patienten: 1 Patient begann die Behandlung nicht, da der Hämoglobinwert bei Studienbeginn zu niedrig war, 1 Patient wurde fälschlicherweise randomisiert (BRAFV600 Mutation negativ) +1 Patient: Ein Patient, der in den Dacarbazinarm randomisiert wurde, erhielt fälschlicherweise Vemurafenib aufgrund eines Fehlers in der Kommunikation zwischen dem IVRS Service Provider und dem Prüfzentrum. Dieser Patient wurde für die Wirksamkeitsanalyse in den Dacarbazinarm eingeschlossen, für die Analysen zu Exposition und Sicherheit aber dem Vemurafenibarm zugerechnet. Dacarbazinarm: - 48 Patienten: 20 Patienten: Einverständnis zurückgezogen 17 Patienten: Verweigerung der Behandlung 3 Patienten: Krankheitsprogression 1 Patient: Protokollverletzung 7 Patienten: andere Gründe: - 1 Patient: pulmonale Embolie - 1 Patient: Nicht geeignet aufgrund der Ausschlusskriterien - 1 Patient: klinische Verschlechterung der Zustandes - 2 Patienten: Hirnmetastasen - 2 Patienten: nicht geklärter Behandlungsstatus
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	a) Randomisierung von Januar 2010 bis Dezember 2010 b) Datenerhebung: Dezember 30, 2010 (Datum des klinischen Daten Cut-offs für den Studienbericht) Anmerkung: Nach dem DSMB Meeting vom 14. Januar 2011 war ein „Cross-over“ der Patienten vom Dacarbazin- in den Vemurafenibarm erlaubt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt weiterhin und Datenschnitte zu späteren Zeitpunkten sind vorgesehen. c) Median Follow-up: Die mediane Follow-up Zeit für den koprimären Endpunkts „Gesamtüberleben“ war 3,75 Monate im Vemurafenibarm (von 0,3 bis 10,8) und 2,33 Monate im Dacarbazinarm (von <0,1 bis 10,3)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Bereits während der Durchführung der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zeigten weitere Ergebnisse aus Phase I- und Phase II-Studien eine sehr große klinische Wirksamkeit von Vemurafenib in vorher behandelten Patienten, deren metastasierte Melanome positiv für die BRAF-V600-Mutation getestet wurden. Aufgrund dieser Daten wurden auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA), maßgebliche Änderungen an der Studie vorgenommen, da ein größerer klinischer Nutzen von Vemurafenib angenommen werden konnte und um Patienten im Kontrollarm nicht unnötig Dacarbazin auszusetzen (zeitliche Abfolge siehe 4.3.1.2.1) Die Änderungen des Studienprotokolls und des Statistical Analysis Plans (SAP) wurden in Beratungsgesprächen mit der FDA und dem Committee for Human Medicinal Products (CHMP, 26. Oktober 2010) abgesprochen. Dabei wurde festgelegt, dass die Interim-Analyse des Gesamtüberlebens früher als bisher geplant durchgeführt werden sollte (bei 98 Todesfällen). Zu diesem Zeitpunkt würde die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. Sollte das Data Safety Monitoring Board (DSMB) feststellen, dass die Studie beide co-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreicht, würde Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms die Möglichkeit gegeben, in den Vemurafenib-Behandlungsarm zu wechseln (Cross-over). Beide Behörden stimmten den Änderungen am Studienprotokoll und SAP zu. Das Protokoll (Amendment C) und der SAP wurden zum 01. November 2010 bzw. 04. November 2010 geändert. Die geplante Interim-Analyse des OS sowie die finale Analyse des PFS fanden am 14. Januar 2011 statt; Datum für den Cut-off war 30. Dezember 2010. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interim-Analyse (ca. 63% Reduktion des Todes-Hazards bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin) empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung (‚early termination due to compelling efficacy' der Studie (i.e. die vorzeitige Beendigung der Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit, siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts Report der BRIM3 Studie)). Das DSMB empfahl des Weiteren, dass allen Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms die Möglichkeit gegeben werden sollte, Vemurafenib zu erhalten (Cross-over). Im Folgenden wurde der Studienbericht auf Grundlage dieser Daten und des SAP vom 04. November 2011 erstellt.
a: nach CONSORT 2010.		

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



a: mindestens 15 Tage vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)
b: mindestens 9 Wochen vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)
c: mindestens 14 Wochen vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)

d: Die Per Protocol-Population beinhaltete alle behandelten Patienten, auf die folgende Einschlusskriterien zutrafen:

- Histologisch bestätigtes metastasiertes Melanom (operativ nicht heilbares und nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV gemäß AJCC)
- Positiver BRAF-V600 Mutationsstatus (erhoben mit dem cobas® 4800 BRAF V600 Mutationstest)
- Keine vorherige systemische antineoplastische Therapie für diese Erkrankung
- ECOG Performance Status 0 oder 1

e: mindestens eine Studienvisite (on-study assessment), ungeplante Studienvisiten zählen als Studienvisiten in diesem Sinne. Ebenso galt die Meldung/Behandlung von unerwünschten Ereignissen als „on-study assessment".

Quelle: entnommen dem Modul 4A Vemurafenib vom 17.02.2012 der Roche Pharma AG (70).

Tabelle 4-100 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184004

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Analyse der Pre-Behandlungscharakteristika der Patienten/und oder des Tumors mit klinischer Tumorresponse bei Patienten mit einem Melanom im nicht resezierbaren Stadium III oder IV, um Kandidatenmarker und deren Aussagekraft bezüglich der Response und/oder der schwerwiegenden Toxizität von Ipilimumab (IPI) bei einer Einnahme von 3 mg/kg bzw. 10 mg/kg q 3 wk zu identifizieren.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase II, doppelt verblindete, 1:1 randomisierte, multizentrische Biomarker-Studie mit zwei parallelen Gruppen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerung 1 vom 20. Juli 2005 (alle Studienzentren): • Regelung der Sammlung und Aufbewahrung von Blutproben für den Gebrauch in künftiger explorativer pharmakogenetischer Forschung Protokolländerung 2 vom 18. Oktober 2005 (alle Studienzentren): • Test der Amylase- und Lipase-Werte hinzugefügt, um auf potentielle Pankreatitis zu untersuchen Protokolländerung 3 vom 10. Dezember 2005 (alle Studienzentren): • Zielkriterium der progressionsfreien Überlebensrate in Woche 12 hinzugefügt • Änderung der Terminologie von nicht messbarer Läsion hin zu eindeutiger Progression einer Nicht-Indexläsion • Erfordernis der augenheilkundlichen Baseline-Untersuchung entfernt • Regelung hinzugefügt für Patienten mit frühzeitiger Progression, um mit der Behandlung und Bewertung der Behandlung in der Induktionsphase fortzufahren (falls eine Toxizität, die einen Behandlungsabbruch erfordert auszuschließen ist) Protokolländerung 4 vom 9.Juni 2006 (alle Studienzentren): • Regelung, dass routinemäßige Labortests lokal durchgeführt werden sollen • Verfahren hinzugefügt für den Umgang mit Hepatitis und Kolitis • Regelung für Datenüberwachungskomitee • Labortests im Hinblick auf den Einschluss in die Studie verschärft • Änderungen, um Konsistenz mit anderen Studien herzustellen, gemäß der speziellen Protokollbewertung (Response-Kriterien abgeändert, um verzögerte Response zu berücksichtigen; Zielkriterium der 1-Jahres-Überlebensrate hinzugefügt; Eignung der Patienten mit Lebermetastase geklärt; Leitfaden für die Abänderung und den Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab hinzugefügt; Regelung für interne pharmakokinetische Analyse beschlossen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokolländerung 5 vom 7. Juli 2006 (alle Studienzentren) • Referenz bezüglich 40-mL-Ampulle Ipilimumab gelöscht Protokolländerung 6 vom 14. August 2006 (Standortspezifisch) • Sammlung der Serumproben von ausgewählten Studienzentren freigegeben für nicht abteilungsgebundene pharmakokinetische Analysen Protokolländerung 7 vom 26. Dezember 2006 (alle Studienzentren): • Wiedereinführung des unabsichtlich gelöschten Abschnitts 6.2.6.6 (Leitlinien für ECG-Monitoring und Abänderung der Dosierung bei in Verbindung mit Ipilimumab stehendem Anstieg des QT-Intervalls und/oder Herzrhythmusstörungen) Protokolländerung 8 vom 25. Juni 2007 (alle Studienzentren): • Aktualisierung der Abschnitte „Suggested Work-up“ und „Treatment for Immune Breakthrough Events“, indem der Text gelöscht wird und Bezug genommen wird auf die Prüferinformation (Investigator Brochure) • ACTH-Stimulationstest nicht mehr verpflichtend bei erhöhten TSH-Levels • Veränderung in Kontaktinformationen Protokolländerung 3 vom 10. Dezember 2005 (alle Studienzentren): • Zielkriterium der progressionsfreien Überlebensrate in Woche 12 hinzugefügt • Regelung hinzugefügt für Patienten mit frühzeitiger Progression, um mit der Behandlung und Bewertung der Behandlung in der Induktionsphase fortzufahren (falls eine Toxizität, die einen Behandlungsabbruch erfordert auszuschließen ist) Protokolländerung 4 vom 9.Juni 2006 (alle Studienzentren): • Labortests im Hinblick auf den Einschluss in die Studie verschärft • Änderungen, um Konsistenz mit anderen Studien herzustellen, gemäß der speziellen Protokollbewertung (Response-Kriterien abgeändert, um verzögerte Response zu berücksichtigen; Zielkriterium der 1-Jahres-Überlebensrate hinzugefügt; Eignung der Patienten mit Lebermetastase geklärt; Leitfaden für die Abänderung und den Abbruch der Behandlung mit IPI hinzugefügt; Regelung für interne pharmakokinetische Analyse beschlossen)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Männer und Frauen, Mindestalter 18 Jahre • Vorliegende unterschriebene Einverständniserklärung • Lebenserwartung ≥ 4 Monate • ECOG- Index von 0-1 • Histologische oder zytologische Diagnose eines nicht resezierbaren malignen Melanoms im Stadium III oder IV (okuläre Melanome aus-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geschlossen) • Messbare Erkrankung definiert als Läsionen (Messung von zweier zueinander senkrechten Durchmessern: ein Durchmesser von ≥ 20 mm und ein anderer Durchmesser von ≥10 mm. Bei Anwendung eines Spiral-Computertomografiescans muss der Durchmesser in jeder Richtung ≥ 10 mm betragen. • Eine Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie, Bestrahlung oder ein chirurgischer Eingriff und der Beginn der Therapie gemäß Protokoll liegen mindestens vier Wochen, eine Behandlung mit Nitrosoharnstoffen, Mitomycin C oder liposomalem Doxorubicin liegt mindestens sechs Wochen zurück. • Die Toxizität vorheriger Behandlungen muss auf Grad ≤ 1 oder Basisniveau gesunken sein oder als irreversibel erachtet werden. • Adäquate Nieren- und Leberfunktionalität sowie adäquate Blutwerte • Frische Tumorstanz- oder Tumorexzisionsbiopsien von vor und nach der Behandlung müssen für die Analyse von Biomarkern und prädiktiven Markern zur Verfügung gestellt worden sein. Weitere Einschlusskriterien sind im Appendix 1 des Protokolls zu finden. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Frauen im gebärfähigen Alter, welche für die gesamte Studiendauer und bis zu 12 Wochen nach Studienende eine Schwangerschaft nicht mit zuverlässigen Kontrazeptiva verhindern wollten oder konnten • Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest bei der Aufnahme in die Studie oder vor Verabreichung der Studienmedikation • Sexuell aktive Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter, es sei denn, sie benutzen eine adäquate Form der Verhütung • Weiteres Karzinom mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als fünf Jahren (ausgenommen behandeltes und geheiltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom oder Karzinom in situ des Gebärmutterhalses) • Okuläres Melanom • Autoimmunerkrankungen inklusive chronisch entzündlicher Darmerkrankung, systemischer Lupus erythematodes (SLE), Vaskulitis und infiltrierende Lungenerkrankung • Aktive, unbehandelte Metastasen im zentralen Nervensystem • Positives Screening für Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B oder C • Jeder zugrundeliegende medizinische Gesundheitszustand, bei dem nach Meinung des Untersuchers die Verabreichung der Studienmedikation ein Risiko darstellt oder die Interpretation von unerwünschten Nebenwirkungen verschleiert wird, wie Zustände mit häufigen Durchfällen • Unkontrollierte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung inklusive Myokardinfarkt in den letzten zwölf Monaten, eine unkontrollierte Angina in den letzten sechs Monaten, dekompensierte Herzinsuffizienz der Klasse III-IV nach der New York Heart Association, Diagnose oder Verdacht auf kongenitales langes QT-Syndrom, jegliche Form von vergangenen klinisch signifikanten Befunden ventrikulärer Arrhythmien, verlängerte QTc-Dauer im Elektrokardiogramm (EKG) vor Studieneintritt, Herzblock zweiten oder dritten Grades (kann mit ei-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nem Herzschrittmacher in die Studie eingeschlossen werden) • Begleitende Therapie mit jeglicher Art von Krebsmedikamenten; immunsuppressiven Medikamenten; chirurgische Behandlung oder Bestrahlung; andere experimentelle Antikrebstherapien; oder chronischer Gebrauch von Kortikosteroiden (Probanden mit stabilen Dosierungen einer Hormonsubstitutionstherapie waren befreit) • Einnahme von Arzneimitteln in der Erprobung oder von Placebos während der letzten vier Wochen vor Tag 1 der Behandlung • Vorangegangene Therapie mit Anti-CTLA-4-Antikörpern • Medikamente, von denen generell angenommen wird, dass sie möglicherweise Torsades de Pointes verursachen; Patienten, die diese Medikamente abgesetzt haben, müssen eine Auswaschphase von mindestens 5 Tagen oder mindestens 5 Halbwertszeiten des Medikaments (der jeweils längere Zeitraum) vor der Verabreichung des Studienmedikamentes durchlaufen haben. Weitere Ausschlusskriterien sind im Appendix 1 des Protokolls zu finden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 14 Zentren in Schweden, Australien, USA, Peru, Italien, Norwegen, Dänemark und Israel
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	IPI 3 mg/kg (i.v.): Während der Induktionsphase q 3 wk, insgesamt vier Dosen; Während der Erhaltungsphase q 12 wk; IPI 10 mg/kg (i.v.): Während der Induktionsphase q 3 wk, insgesamt vier Dosen; Während der Erhaltungsphase q 12 wk; In die Erhaltungsphase konnten Patienten eintreten, wenn sie bis Woche 24 keine Tumorprogression, einen ECOG Performance-Status von 0-1 und keine Unterbrechung der Therapie durch toxische Ereignisse aufwiesen.
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	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Analyse der Vorbehandlungs-Charakteristika des Patienten und/oder des Tumors mit klinischem Ansprechen des Tumors im nicht resezierbaren Stadium III oder IV, um Kandidatenmarker zu identifizieren, welche das Ansprechen auf die Therapie und/oder der schwerwiegenden Toxizität von IPI bei einer Dosis von 3 mg/kg bzw. 10 mg/kg q 3 wk vorhersagen können. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Rate des besten Gesamtansprechens (BORR) gemäß der Definition der modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO) • Krankheitskontrollrate (DCR) (Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung (SD)) • Progressionsfreie Überlebensrate in Woche 12 • Progressionsfreies Überleben (PFS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gesamtüberleben (OS) • 1-Jahres-Überlebensrate • Dauer des Ansprechens und Anteil der Patienten, bei welchen die Dauer des Ansprechens mindestens 24 Wochen beträgt • Zeit bis zum Ansprechen • Evaluation der Verträglichkeit von IPI bei der Dosis 3 bzw. 10 mg/kg in dieser Patientenpopulation • Schätzung der Sensitivität und Spezifität aller Kandidatenmarker oder Kombination von Kandidatenmarkern zur Vorhersage eines klinischen Ansprechens und/oder einer schwerwiegenden Toxizität bei IPI-Behandlung • Vergleich der Messenger-Ribonukleinsäure- (mRNA), der Protein- und mikroskopischen Profile der Tumorproben vor und nach der Behandlung mit IPI 3 mg/kg bzw. 10 mg/kg q 3 wk • Vergleich von Späthypersensitivitätsreaktion (DTH), Antikörperreaktion, mRNA-Ausdruck im peripheren Blut und funktionellen Merkmalen der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) vor und nach der Behandlung mit IPI 3 mg/kg bzw. 10 mg/kg q 3 wk • Blutproben für eine pharmakokinetische Analyse • Messung der Effekte von IPI auf Elektrokardiogramm (EKG)-Parameter • (Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde im zentralen statistischen Analyseplan aufgeführt, jedoch nicht im klinischen Studienbericht berichtet)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Protokolländerung 3 vom 10. Dezember 2005 (alle Studienzentren): Zielkriterium progressionsfreies Überleben in Woche 12 wurde hinzugefügt; Protokolländerung 4 vom 9. Juni 2006 (alle Studienzentren): Zielkriterium der 1-Jahres-Überlebensrate wurde hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme, dass 30 % der Patienten in jeder Gruppe eine CR, PR oder SD in Woche 24 aufzeigen, wird ein zweiseitiger Test mit alpha-Niveau 5 % basierend auf einer logistischen Regression des Ansprechens versus Biomarkerlevel eine 90-prozentige Power in der Unterscheidung zwischen den Ansprechraten aufzeigen. Die Ansprechrate liegt bei einem Mittelwert des Biomarkers bei 30 % und bei 49 % wenn der Biomarker einen Wert annimmt, der eine Standardabweichung über oder unter seinem Mittelwert liegt, sprich, bei einem Odds Ratio von 2,24 oder 0,44. Der auf einem logistischen Modell mit Termen für den Dosis-Wirkungseffekt und eine Dosis-Biomarker-Interaktion basierende Test zeigt eine reduzierte Power von 86 %. Wenn nur 15 % der Patienten in der Interventionsgruppe 3 mg/kg Responder sind, deckt das Modell noch immer mit einer 86-prozentigen Power die Höhe des Response-Biomarker-Zusammenhangs auf, sprich ein Odds Ratio von 2,24 oder 0,44. Wenn jedoch kein Zusammenhang zwischen Response und Biomarker in der Interventionsgruppe 3 mg/kg vorliegt (Odds Ratio von 1), dann zeigt das Modell eine Power von 54 %. Die maximale Spanne der exakten 95 %-Konfidenzintervalle für die BORR in den Interventionsgruppen 3 mg/kg und 10 mg/kg wird schätzungsweise 21 % und 24 % annehmen, wenn die wahren Raten jeweils in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		den erwarteten Grenzen 6 % bis 9 % sowie 10 % bis 15 % liegen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden zufällig in einem 1:1-Verhältnis der Interventionsgruppe 3 mg/kg oder 10 mg/kg IPI zugeteilt. Die Patienten wurden stratifiziert basierend auf einer vorhergehenden Immuntherapie (ja/nein) bezüglich der Behandlung eines malignen Melanoms.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Studienteilnehmer sowie alle Mitarbeiter des Studienzentrums hatten keine Kenntnis welche IPI-Behandlung (3 mg/kg oder 10 mg/kg) der Patient bekam. Das Datenmanagement-Komitee (DMC) war teilweise nicht verblindetum die andauernde Erfassung des Risiko-/Nutzen-Verhältnisses zu gewährleisten. Ein einzelner Programmierer und Biostatistiker von BMS war nicht verblindet, um den Datensatz der pharmakokinetischen Analysepopulation zusammenzuführen. Zusammenfassungen deckten keine individuellen Behandlungszuordnungen auf. Der Rest des BMS-Personals blieb verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensätze, die bei der Analyse der primären und sekundären Zielkriterien verwendet wurden: • Alle randomisierten Patienten: Patienten, die einer Behandlungsgruppe randomisiert zugeteilt wurden; Primärer Datensatz für alle Baseline-Charakteristika und Wirksamkeitsanalysen (mit Ausnahmen) • Alle behandelten Patienten: alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Primärer Datensatz für Analysen der Sicherheit, begleitende Therapien und Studienabbrüche • Alle Patienten mit auswertbarem Therapieansprechen: alle behandelten Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen: behandelt mit IPI, messbare Erkrankung zum Baseline-Zeitpunkt, histologische Diagnose eines malignen Melanoms, mindestens ein Screening (Baseline) und mindestens eine Tumorbeurteilung während der Studie Statistische Methoden: Primäre Zielkriterien: • Zusammenfassende deskriptive Statistiken zu den Vorbehandlungs-Charakteristika und zur Tumorbeurteilung • Explorative Analyse der Biomarker: Zusammenhänge von sechs Biomarkertypen mit: • Wirksamkeit (Datensatz aller Patienten mit auswertbarem Therapieansprechen) • Sicherheit (Datensatz aller behandelter Patienten) • Für die Biomarker-Analyse wurde ein Wirksamkeitsmaß (Response-Kategorie) basierend auf dem durch den Untersucher bestimmten besten Gesamtansprechen (BOR) verwendet. Es wurden folgende Gruppen definiert: • eine Gruppe mit Nutzen (BOR mit CR, PR oder SD bis mindestens 24 Wochen nach erster Dosis) • eine Gruppe ohne Nutzen (BOR mit Krankheitsprogression oder SD, die vor der 24. Woche nach Ersteinnahme des Medikaments endet) • eine Gruppe mit unbekanntem Nutzen (unbekanntes BOR oder SD mit einer Dauer, die vor der 24. Woche nach Ersteinnahme des Medikaments zensiert wurde, fehlender Todeszeitpunkt oder Todeszeitpunkt mindestens 24 Wochen nach Ersteinnahme des Medikaments) Sekundäre Zielkriterien: Die bildbasierten Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf der Beurteilung durch den Untersucher berechnet. • BOR und BORR: Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle wurden für die BORR innerhalb der Behandlungsgruppen unter Verwendung der Clopper-and-Pearson-Methode kalkuliert. Innerhalb jeder Behandlungsgruppe wurde die BORR bei Patienten ohne unerwünschte Ereignisse, die in Verbindung mit dem Immunsystem stehen (irUE), bei Patienten mit irUE Grad 1-2 und bei Patienten mit irUE Grad 3-5

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		berechnet. Dazu wurden exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle wurden für die BORR innerhalb der Behandlungsgruppen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode kalkuliert. Ähnliche Analysen wurden für weitere Arten von irUEs durchgeführt • DCR: Ein exaktes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall wurde für die DCR innerhalb der Behandlungsgruppe mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Innerhalb jeder Behandlungsgruppe wurde die DCR bei Patienten ohne unerwünschte Ereignisse, die in Verbindung mit dem Immunsystem stehen (irUE), bei Patienten mit irUE Grad 1-2 und bei Patienten mit irUE Grad 3-5 berechnet. Dazu wurden exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle wurden für die BORR innerhalb der Behandlungsgruppen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode kalkuliert. Ähnliche Analysen wurden für weitere Arten von irUEs durchgeführt. • PFS und PFS-Rate: Das PFS wurde innerhalb jeder Behandlungsgruppe anhand einer Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt und geplottet. Die Darstellung zeigt das mediane PFS mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall, berechnet mit der Brookmeyer-Crowley-Methode. PFS-Raten zum Zeitpunkt Woche 12 und Woche 24 wurden anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode kalkuliert. Dazugehörige zweiseitige 95 %-Bootstrap-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Für die PFS-Rate zum Zeitpunkt Woche 12 wurde auch eine binominale Analyse durchgeführt: Ein exaktes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall wurde anhand der Clopper-Pearson-Methode berechnet. • OS und 1-Jahres-Überlebensrate: Das OS wurde für jede Behandlungsgruppe mittels der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt und dargestellt. Ein zugehöriges zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall wurde für das mediane Überleben mit der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Die 1-Jahres Überlebensrate wurde innerhalb jeder Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode berechnet. Dazu wurde ein zweiseitiges 95 %-Bootstrap-Konfidenzintervall kalkuliert. • Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens bei Patienten mit bestätigtem CR oder PR wurde mittels der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt und geplottet. Die Darstellung zeigt die mediane Dauer mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall, berechnet anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode. • Zeit bis zum Ansprechen: Die Zeit bis zum Ansprechen bei Patienten mit einem BOR von CR oder PR wurde nach Behandlungsgruppe mit deskriptiven Statistiken zusammenfassend dargestellt (Median, Minimum, Maximum). Für alle randomisierten Patienten wurde die Zeit bis zum Ansprechen grafisch dargestellt. • Verträglichkeit: Todesfälle: Alle Todesfälle und ihre Ursachen wurden nach Patienten aufgelistet. UEs: Die UEs wurden zusammenfassend dargestellt. Die Zeit bis zur Auflösung der irUEs des Grades 2-4 und 3-4 wurden anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt und dargestellt. Die Darstellung zeigt die mediane Zeit bis zur Auflösung mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall, berechnet anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		irUEs: Alle während der Studie auftretenden irUEs und schwerwiegenden irUEs wurden zusammenfassend dargestellt. Die Auflösung der irUEs der Grade 2-4 und 3-4 sowie die Dauer der irUEs des Grades 3-4 wurden anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt und dargestellt. Die Darstellung zeigt die mediane Zeit bis zur Auflösung mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall, berechnet anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode. Entzündliche Ereignisse: alle während der Studie auftretenden entzündlichen Ereignisse wurden zusammenfassend dargestellt. • Auswertung von Proben diverser klinischer Laborparameter • Auswertung von EKGs Der zentrale statistische Analyseplan erforderte Zensierungen bezüglich der Endpunkte, die auf einer Response basieren für alle Operationen, inklusive derer, die vor der ersten Tumoreinschätzung aufgetreten sind. Da dies möglicherweise zur Zensierung aller Patienten geführt hätte, auch in Fällen, in denen die Biopsie nicht die angemessene Konsequenz der Tumoreinschätzung gewesen wäre, wurde vor der Datenbanksperre entschieden, dass nur eine exzisionale Biopsie oder eine Exzisionsbiopsie oder die Biopsie eines Resektats einer Indexläsion nach der Baseline-Tumoreinschätzung als zensierende chirurgische Resektion eingestuft wird. Diese Arten der Biopsie wurden als intrusiver erachtet als andere Biopsien, die während der Studie durchgeführt wurden. Die intrusiveren Biopsien könnten die Tumoreinschätzung beeinflusst haben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	BORR, Analyse für diese Subgruppen: • Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnie: weiß, asiatisch, nicht erfasst • M-Stadium: M0, M1a, M1b, M1c • Response auf vorherige systemische Therapie: ja, nein, keine Angabe • Vorhergehende Immuntherapie: ja, nein • Vorhergehende systemische Antikrebstherapie: ja, nein DCR, Analyse für diese Subgruppen: • Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnie: weiß, asiatisch, nicht erfasst • M-Stadium: M0, M1a, M1b, M1c • Response auf eine vorhergehende systemische Therapie: ja, nein, keine Angabe • Vorhergehende Immuntherapie: ja, nein • Vorhergehende systemische Antikrebstherapie: ja, nein
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	IPI 3 mg/kg (i.v.): a) Randomisiert: N=40 b) Behandelt: N=40 IPI 10 mg/kg (i.v.): a) Randomisiert: N=42 b) Behandelt: N=42
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe für die Unterbrechung der Behandlung: IPI 3 mg/kg: • Krankheitsprogression: N= 22 (55,0%) • Andere: N= 7 (17,5%) • Arzneimitteltoxizität: N= 5 (12,5%) • Verstorben: N= 3 (7,5%) • Verschlechterung ohne Progression: N= 1 (2,5%) • UEs ohne Bezug zur Studienmedikation: N= 0 • Entscheidung des behandelnden Arztes: N= 1 (2,5%) • Auf Anfrage des Patienten: N= 1 (2,5%) IPI 10 mg/kg: • Krankheitsprogression: N= 22 (52,4%) • Andere: N= 7 (16,7%) • Arzneimitteltoxizität: N= 7 (16,7%) • Verstorben: N= 3 (7,1%) • Verschlechterung ohne Progression: N= 2 (4,8%) • UEs ohne Bezug zur Studienmedikation: N= 1 (2,4%) • Entscheidung des behandelnden Arztes: N= 0 • Auf Anfrage des Patienten: N= 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiierung: 16.11.2005 Abschluss der Datenerhebung (last subject last visit): 30.10.2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

a: nach CONSORT 2010.

BMS= Bristol-Myers Squibb, BOR= bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response), BORR= Rate des besten Gesamtansprechens (Best Overall Response Rate), bzw.= beziehungsweise, CR= vollständiges Anspre-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
chen (Complete Response), CTLA= zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), DCR= Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate), DMC= Datenmanagement-Komitee, DTH= Späthypersensitivitätsreaktion, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EKG= Elektrokardiogramm, HIV= humanes Immundefizienz-Virus, HRQoL= gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), IPI= Ipilimumab, i.v.= intravenös, kg= Kilogramm, mg= Milligramm, mm= Millimeter, mRNA= Messenger-Ribonukleinsäure, mWHO= modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation, N= Anzahl, OS= Gesamtüberleben (Overall Survival), PBMC= periphere mononukleäre Blutzellen, PD= pharmakodynamisch, PFS= progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), PR= partielles Ansprechen (Partial Response), q x wk= alle x Wochen, SD=stabile Erkrankung (Stable Disease), SLE= Systemischer Lupus erythematodes, UE= unerwünschtes Ereignis		

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

Studie CA184-004

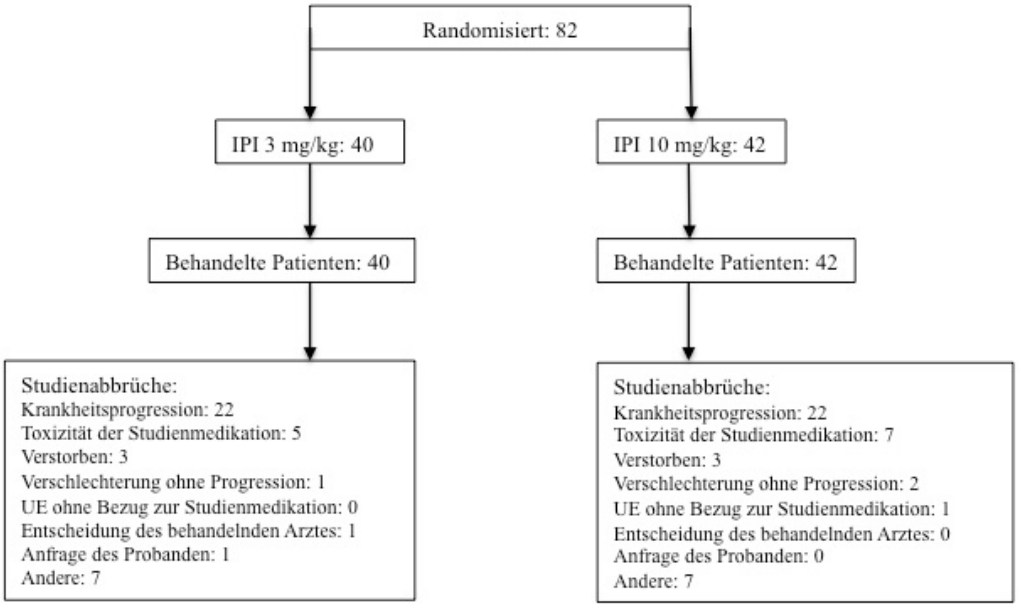


Tabelle 4-101 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-022

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Primärziel der Studie ist eine Schätzung der Rate des besten Gesamtansprechens (BORR) bei Patienten mit einem vorbehandelten, einem therapierefraktären oder einem intoleranten Melanom im Stadium III (nicht resezierbar) oder IV, welche Ipilimumab (IPI) der Dosierung 0,3, 3 oder 10 mg/kg erhalten. Forschungshypothese: Es gibt eine Dosis-Wirkungszusammenhang für die BORR, andere Parameter bezüglich der Ansprechrate und des Sicherheitsprofils von IPI als Monotherapie innerhalb der Dosierungen 0,3, 3 und 10 mg/kg bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom im Stadium III (nicht resezierbar) oder IV (messbar nach den modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO), welche zuvor eine Behandlung jeglicher Art (experimentell, nicht experimentell) erhalten haben, mit Ausnahme von CD137-Agonisten oder CTLA4-Inhibitoren, bei Rückfall nach Behandlung mit Agonisten, fehlendem Ansprechen (CR oder PR) oder bei Nichttolerieren der Behandlungsart.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase II, 1:1:1 randomisiert, multizentrisch, doppelt verblindet, drei parallele Behandlungsgruppen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Protokoll-Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienten, beiden Geschlechts mit Mindestalter 16 Jahre (oder durch die Aufsichtsbehörde zur Zustimmung festgelegtes Mindestalter), die eine Einwilligung nach Aufklärung abgaben und alle folgenden Kriterien bei der Screening-Untersuchung erfüllten: • ECOG Performance Status 0-1 • Lebenserwartung mindestens 16 Wochen • Melanom im Stadium III (nicht resezierbar) oder Stadium IV • Messbares Melanom nach den mWHO • Patienten, welche folgendes Behandlungsansprechen bei mindestens einem früheren Regime (nichtexperimentell oder experimentell) mit Ausnahme von CD137-Agonisten oder CTLA4-Inhibitoren oder Agonisten zeigten: Progressive Erkrankung (PD), kein objektives Ansprechen (partielles Ansprechen (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR)) basierend auf einer Bewertungsperiode von mindestens 12 Wochen seit Beginn eines früheren Regimes, Unfähigkeit die Behandlung zu tolerieren aufgrund von Toxizität

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Vorliegen vollständiger Baseline-Angaben (Screening) zu Hautläsionen und Röntgenunterlagen, einschließlich, jedoch nicht limitiert auf Gehirn, Knochen, Rücken, Bauch und Becken
		
		Weitere, aus Appendix 1.1 des Studienprotokolls entnommene, Einschlusskriterien:
		• Erforderliche Werte in den initialen Labortests:
		  • Anzahl Leukozyten (WBC) ≥ 2500/µl
		  • Absolute Anzahl der Neutrophilen (ANC) ≥ 1000/ µl
		  • Anzahl Thrombozyten ≥ 75 x 10^3/µl
		  • Hämoglobin ≥ 9 g/dl
		  • Kreatinin ≤ 2,5 x ULN
		  • Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 3 x ULN für Patienten ohne Lebermetastasen, ≤ 5 x ULN für Patienten mit Lebermetastasen
		  • Bilirubin ≤ 3 x ULN, (außer Patienten mit Gilbert's Syndrom, welche einen Bilirubinwert von weniger als 3 mg/ml haben müssen)
		• Zugang zu Behandlung und Follow-up
		• Negative Screeningtests bezüglich humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B, und Hepatitis C; Wenn positive Testergebnisse nicht auf eine aktive oder chronische Infektion hinweisen, konnte der Patient nach Diskussion und Zustimmung durch den durchführenden Arzt und der medizinischen Aufsicht für die Studie zugelassen werden.
		• Frauen im gebärfähigen Alter müssen für eine adäquate Methode der Kontrazeption sorgen (ausführliche Informationen im Appendix 1.1 des Studienprotokolls)
		
		<u>Ausschlusskriterien:</u>
		• Frauen im gebärfähigen Alter, welche unfähig oder nicht gewillt waren, eine adäquate Methode der Kontrazeption für die gesamte Dauer der Studie und bis 8 Wochen nach der Studie anzuwenden
		• Frauen mit positiven Schwangerschaftstest bei Einschluss oder vor der Studienmedikationsverabreichung
		• Zeugungsfähige Männer, deren Partner Frauen im gebärfähigen Alter waren, ausgenommen bei Nutzung einer adäquaten Geburtenkontrollmethode
		• Vorhandene Hirnmetastasen, nachgewiesen durch MRT oder CT- Kontrast-Untersuchung
		• Jedes andere Melanom, von welchem der Patient weniger als fünf Jahre krankheitsfrei war, mit Ausnahme von adäquat behandeltem und geheiltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, oberflächlichem Blasenkarzinom oder Karzinom in situ der Zervix
		• Primäres okuläres oder mukosales Melanom
		• Autoimmune Erkrankungen: Patienten mit dokumentiertem entzündlichem Darmsyndrom, einschließlich ulzerative Kolitis und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Morbus Crohn oder symptomatische Autoimmunerkrankung (RA, systemische progressive Sklerose (Sklerodermie), systemischer Lupus erythematodes, autoimmune Vaskulitis (Wegener's Granulomatosis). • Jeder zugrunde liegende medizinische oder psychiatrische Zustand, bei dem nach Meinung des Untersuchers die Verabreichung der Studienmedikation eine Gefahr für den Patienten darstellt oder die Interpretation von unerwünschten Ereignissen verschleiert (z.B. durch Zustände mit häufigem Durchfall) • Begleitende Therapie mit einem Krebsmedikament, Immunsuppressivum, jede nicht-onkologische Impfstofftherapie für die Prävention von Infektionskrankheiten (bis zu ein Monat vor oder nach jeder Studiendosis); Operationen und Radiotherapien; andere untersuchende Krebstherapien; oder chronischer Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden (genutzt in der Behandlung von Krebserkrankungen oder anderer Erkrankungen) • Vorhergehende Behandlung mit anderen untersuchenden Produkten, einschließlich Immuntherapie, innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn • Vorhergehende Behandlung in einer anderen IPI-Studie oder frühere Behandlung mit CD137-Agonisten, CTLA4-Inhibitoren oder Agonisten Weitere, aus Appendix 1.1 des Studienprotokolls entnommene, Ausschlusskriterien: • Schwangere oder Stillende Frauen • Unfähigkeit eine Einwilligungserklärung abzugeben • Häftlinge oder Personen, die zwangsweise eingewiesen sind zur Behandlung einer entweder psychiatrischen oder physischen Erkrankung (Infektionskrankheiten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 66 Zentren, in 13 Ländern: Australien, Argentinien, Belgien, Brasilien, Chile, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Großbritannien, Südafrika, USA, Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Drei Behandlungsgruppen: • 0,3 mg/kg • 3 mg/kg • 10 mg/kg Tag 1:Verabreichung von IPI in der Dosis 0,3, 3 oder 10 mg/kg, abhängig von der Randomisierung, als 90-minütige i. v. Infusion. Dazu wurde ein 1,2 µm in-line Filter verwendet. Das Gesamtvolumen der Infusion beträgt 250 ml gelöst in 0,9 % Natriumchlorid) Induktionsphase: 1 Infusion in den Wochen 1, 4, 7 und 10 (q 3 wk), insgesamt 4 Dosen Erhaltungsphase: 1 Infusion in den Wochen 24, 36, 48+ (q 12 wk) bis zur Progression, intoxikationsbedingtem Ausschluss aus Studie aufgrund der Studienmedikation, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Ende der primären Beobachtungsphase
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Primäres Zielkriterium: Schätzung der Rate des besten Gesamtansprechens (BORR) von Patienten mit einem vorbehandelten, einem therapierefraktären oder einem intoleranten Melanom im Stadium III (nicht resezierbar) oder IV, welche 0,3, 3 oder 10 mg/kg (IPI) erhalten. Sekundäre Zielkriterien: • Dosis-Wirkungszusammenhang basierend auf BORR • Paarweise Unterschiede in der BORR zwischen den Gruppen • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Rate des progressionsfreien Überlebens in Woche 12 • Krankheitskontrollrate (DCR) • Gesamtüberleben (OS) • 1-Jahres-Überlebensrate • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zum Ansprechen • Verträglichkeitsprofil von IPI während der Induktions- und der Erhaltungsphase für jedes Dosierungsniveau • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Protokoll-Änderungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für jeden Studienarm waren 70 Probanden geplant. Mit 70 Probanden pro Gruppe liegt die maximalen Weite des exakten 95 %-Konfidenzintervalls für BORR in den Gruppen 0,3, 3 und 10 mg/kg annähernd bei 12 %, 15 % und 18 %, wenn die wahre BORR in den erwarteten Bereichen 2 % - 5 %, 6% - 9% und 10% -15% liegt. Die Fallzahl wurde nicht dahingehend ausgewählt, eine vordefinierte Power für einen bestimmten statistischen Test zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Interimsanalysen geplant. Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten werden zum Zwecke der Risiko-/Nutzenbeurteilung in regelmäßigen Zeitabständen durch das Datenkontrollkomitee durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurden keine Angaben im CSR gefunden
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: Zuteilungsverhältnis: 1:1:1, stratifiziert nach früherer Behandlung (Interleukin-2, Fotemustin, Dacarbazin oder Temozolomid versus andere Behandlungen)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	Es wurden keine Angaben im CSR gefunden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Eine zentrale Randomisierungsstelle war zuständig für die Randomisierung. Der nicht verblindete Pharmazeut rief dort telefonisch an, um die Behandlungszuordnung für den jeweiligen Patienten zu erhalten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet b) Behandelnde Ärzte sowie die Arzthelfer waren verblindet c) Ein einzelner Programmierer und ein Biostatistiker waren unverblindet, um die Programmierung des Datensatzes vorzunehmen
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Datensätze, die bei der Analyse der primären und sekundären Zielkriterien verwendet wurden:</u> • Alle randomisierten Patienten: Alle Patienten, die per Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugeteilt wurden; Datensatz für Analysen zu Effektivität, Baseline-Charakteristika und explorative Analysen • Alle behandelten Patienten: Alle Patienten, die mit IPI behandelt wurden; Datensatz für Analysen zur Dosis, Sicherheit und Begleittherapien • Patienten mit auswertbarem Therapieansprechen: Datensatz für Sensitivitätsanalysen • Datensatz für Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Alle Patienten mit diesbezüglichen Messwerten zum Zeitpunkt Baseline und mindestens einer Messung während der Studiendurchführung <u>Statistische Methoden:</u> <u>Primäres Zielkriterium:</u> BORR: pro Gruppe definiert als Anzahl der randomisierten Personen mit vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) dividiert durch die Gesamtzahl der Personen in der Gruppe; Es wurden exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle für die BORR pro Gruppe anhand der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Innerhalb jeder Behandlungsgruppe wurde die BORR für Patienten ohne mit dem Immunsystem in Verbindung stehendem Ansprechen (irUE), irUEs des Grades 1-2 und irUE des Grades 3-5 berechnet. Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Clopper-Pearson-Methode berechnet. Ähnliche Analysen wurden für weitere Arten der irUEs durchgeführt. Sekundäre Zielkriterien: • Dosiswirkungszusammenhang basierend auf BORR: Es wurde ein exakter einseitiger (positiver) Cochran-Armitage-Trend-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 angewandt. • Paarweise Unterschiede von BORR zwischen den Gruppen: Es wurden zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle für die Odds Ratio und die Unterschiede der Raten (adjustiert für den Stratifikationsfaktor vorhergehende Behandlung aus der Randomisierung) zwischen den Gruppen berechnet. • PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Randomisierungszeitpunkt und dem Zeitpunkt der Progression oder dem Eintritt des Todes; Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode, plus zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall des Medians anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. • Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 12 Wochen wurde anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode für jede Behandlungsgruppe kalkuliert. Dazugehörige zweiseitige 95 %-Bootstrap-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Es wurde eine binominale Analyse der PFS-Rate zum Zeitpunkt 12 Wochen durchgeführt: Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle wurden anhand der Clopper-Pearson-Methode berechnet. • DCR: Die DCR wurde zusammenfassend dargestellt. Ein exaktes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall wurde anhand der Clopper-Pearson-Methode kalkuliert. Innerhalb jeder Behandlungsgruppe wurde die DCR für Patienten ohne mit dem Immunsystem in Verbindung stehendem Ansprechen (irUE), irUEs des Grades 1-2 und irUE des Grades 3-5 berechnet. Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Ähnliche Analysen wurden für weitere Arten der irUEs durchgeführt. • OS wird definiert als die Zeit zwischen dem Randomisierungzeitpunkt und dem Eintritt des Todes; Wenn der Patient zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben war, wurde der Patient zensiert zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt. Die Berechnung des medianen OS erfolgte mit der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode, plus zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall des Medians anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode. Vergleiche des OS zwischen den Gruppen fanden mit Hazard Ratios und einem nichtstratifizierten proportionalen Hazardmodell nach Cox statt. • Die 1-Jahres-Überlebensraten (1 Jahr, 18 Monate, 2 Jahre) wird definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient zu diesem Zeitpunkt nach der Randomisierung noch am Leben ist; Die Berechnung erfolgt anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode und wird mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-Bootstrap-Konfidenzintervallen präsentiert. • Die Dauer des Ansprechens mit bestätigtem CR oder PR wird

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geschätzt durch die Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode. • Die Zeit bis zum Ansprechen wird für Patienten mit einem BOR von CR oder PR mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst (Median, Minimum, Maximum) und geplottet • Das Verträglichkeitsprofil wurde anhand der Zusammenfassung der Todesfälle, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), unerwünschten Ereignisse (UE) und abweichenden Laborwerten beurteilt. Darüber hinaus wurden während der Studie auftretende entzündliche Ereignisse und die Analysen klinischer Laboruntersuchungen zusammenfassend dargestellt • Die HRQoL wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 beurteilt. Es wurden zusammenfassende deskriptive Statistiken präsentiert für den Anteil an beantworteten Fragen, für die einzelnen Scores des Fragebogens zum Zeitpunkt Baseline und für Unterschied vom Baseline zu jedem Zeitpunkt. Für einen primären Vergleich der HRQoL zwischen den Behandlungsgruppen seit dem Baseline wurde der Wie-Lachin-Test angewandt. • Die pharmakokinetischen Daten werden separat berichtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Relevante Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt BORR: • Alter (<65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter und weiblich (<50, ≥50 Jahre) • Ethnische Herkunft (weiß, andere,) • M-Stadium (M0, M1a, M1b, M1c) • ECOG Performance Status (0, 1) • Vorausgegangene Therapie mit IL-2, Fotemustine, Dacarbazine oder Temozolamide (ja, nein) • Systematische Tx Response (ja, nein) • Vorhergegangene Immuntherapie (ja, nein) • Response auf vorausgegangene Therapie (ja, nein) • Auftreten von immunologisch vermittelten Ereignissen (ja/nein)
-	**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	Gruppe 0,3 mg/kg: a) Randomisiert: N=73 b) Behandelt: N=72 c) Analyse des primären Zielkriteriums: N=73 Gruppe 3 mg/kg: a) Randomisiert: N=72 b) Behandelt: N=71 c) Analyse des primären Zielkriteriums: N=72

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe 10 mg/kg: a) Randomisiert: N=72 b) Behandelt: N=71 c) Analyse des primären Zielkriteriums: N=72
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe für Unterbrechung der Behandlung: Gruppe 0,3 mg/kg: • Dokumentierte Erkrankungsprogression: N=52 (72,2 %) • Administrativer Grund bedingt durch Sponsor: N=3 (4,2 %) • Verstorben: N=8 (11,1 %) • Arzneimitteltoxizität: N=0 • Verschlechterung ohne dokumentierte Progression: N=4 (5,6 %) • Andere: N=2 (2,8 %) • UEs ohne Bezug zur Studienmedikation: N=1 (1,4 %) • Auf Anfrage des Patienten: N=2 (2,8 %) • Arztentscheidung: N=0 Gruppe 3 mg/kg: • Dokumentierte Erkrankungsprogression: N=48 (67,6 %) • Administrativer Grund bedingt durch Sponsor: N=9 (12,7%) • Verstorben: N=5 (7,0 %) • Arzneimitteltoxizität: N=3 (4,2 %) • Verschlechterung ohne dokumentierte Progression: N=1 (1,4 %) • Andere: N=1 (1,4 %) • UEs ohne Bezug zur Studienmedikation: N=1 (1,4 %) • Auf Anfrage des Patienten: N=2 (2,8 %) • Arztentscheidung: N=1 (1,4 %) Gruppe 10 mg/kg: • Dokumentierte Erkrankungsprogression: N=44 (62,0 %) • Administrativer Grund bedingt durch Sponsor: N=7 (9,9 %) • Verstorben: N=5 (7,0 %) • Arzneimitteltoxizität: N=10 (14,1 %) • Verschlechterung ohne dokumentierte Progression: N=1 (1,4 %) • Andere: N=2 (2,8 %) • UEs ohne Bezug zur Studienmedikation: N=2 (2,8 %) • Auf Anfrage des Patienten: N=0 • Arztentscheidung: N=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Studienbeginn laut CSR: 6. April 2006 Cutoff für die Beurteilung des primären Endpunktes: 12. November 2007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	Cutoff für das finale Update des Überlebens-Follow-ups: 15. März 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Studienprotokoll beendet.

a: nach CONSORT 2010.

BORR= Rate des besten Gesamtansprechens (Best Overall Response Rate), CR= vollständiges Ansprechen (Complete Response), CSR= klinischer Studienbericht (Clinical Study Report), CT= Computertomographie, CTLA= zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), DCR= Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate), dl= Deziliter, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HIV= humanes Immundefizienz-Virus, IPI= Ipilimumab, irUE= mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes unerwünschtes Ereignis, i.v.= intravenös, kg= Kilogramm, mg= Milligramm, ml= Milliliter, MRT=Magnetresonanztomographie, mWHO= modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (modified WHO criteria), µl= Mikroliter, µm= Mikrometer, N= Anzahl, OS= Gesamtüberleben (Overall Survival), PD= progressive Erkrankung (Progressive Disease), PFS= progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), PR= partielles Ansprechen (Partial Response), q x wk= alle x Wochen, RA= rheumatoide Arthritis, UE= unerwünschtes Ereignis, ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal), USA= Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America), z.B.= zum Beispiel

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

Studie CA184022

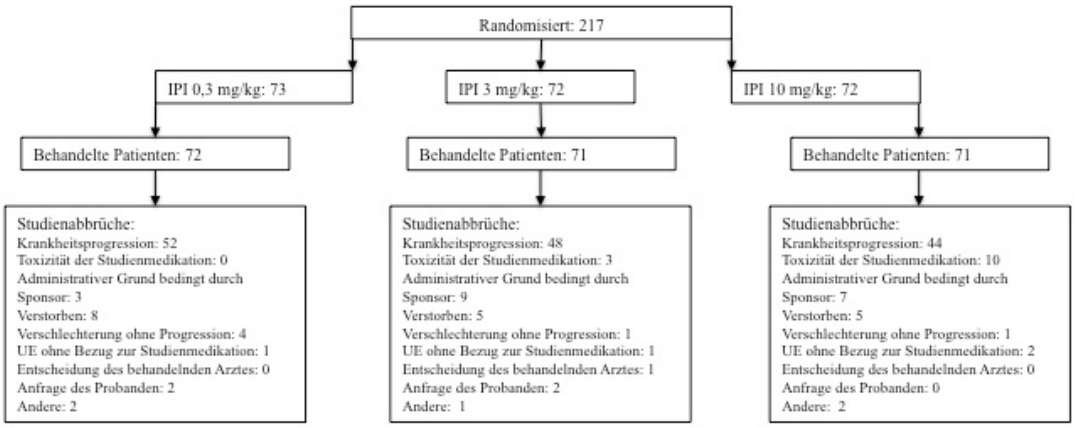


Tabelle 4-102 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-024

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Primärziel der Studie ist ein Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen Patienten mit zuvor unbehandeltem Melanom im Stadium IIIc, N3 (nicht resezierbar) oder im Stadium IV, welche Dacarbazin (DTIC) plus 10 mg/kg Ipilimumab (IPI) erhalten und Patienten mit denselben Charakteristika, welche DTIC plus Placebo (Pl) erhalten. Forschungshypothese: Unter Patienten mit zuvor unbehandeltem Melanom im Stadium IIIc, N3 (nicht resezierbar) oder Stadium IV (nach AJCC 2001 und messbar nach den modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO)) ist das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten, die DTIC plus 10 mg/kg IPI erhalten höher als bei Patienten, die DTIC in Kombination mit Pl erhalten.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, 1:1 randomisiert, multizentrisch, doppelt verblindet, zwei parallele Behandlungsgruppen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerung 6 vom 25. Mai 2006 (alle Standorte) (u.a.): • Hinzufügen einer Interimsanalyse des OS zu dem Zeitpunkt, wenn mindestens 416 Ereignisse des PFS in der Studie beobachtet und alle Patienten mindestens 12 Wochen lang beobachtet wurden • Verstärkung der Sicherheitskontrollen für Patienten mit okulärer Toxizität, indem Patienten mit einer okulären Toxizität von ≥ Grad 3 von der Fortsetzung der Studienmedikationsverabreichung ausgeschlossen wurden, auch für den Fall eines positiven Ansprechens auf eine Lokaltherapie • Anordnung, dass Laborwerte bezüglich der Sicherheit (d.h. Werte aus Chemie- und Hämatologielabor) allen Behandlungen mit der Studienmedikation vorhergehend zusammengetragen und überprüft werden sollen, um jegliche sicherheitsrelevanten Abweichungen der Laborwerte vor Verabreichung der Studienmedikation zu beobachten Protokolländerung 7 vom 16. Januar 2007: • Spezifizieren von Laborparametern bezüglich der Sicherheit beim Überspringen einer Dosis oder Unterbrechen der Dosierung basierend auf aktuellen Erfahrungen aus dem Programm • Festlegung des Pl-Inhaltes und hinzufügen einer neuen Ampullengröße Protokolländerung 8 vom 9. Oktober 2008 (alle Standorte) (u.a.): • Veränderung des primären Zielkriteriums hin zu einem Vergleich des Gesamtüberlebens und einer Rangordnung sekundärer Zielkriterien • Hinzufügen einer untersagten Therapie während der Follow-up-Phase Protokolländerung 9 vom 24. März 2009 (alle Standorte) (u.a.): • Abänderung der Kriterien zum Überspringen einer Medikamentendosis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von IPI/Pl, um die Kriterien konservativer zu gestalten der
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:
		Patienten, die alle folgenden Kriterien bei der Screening-Untersuchung erfüllten und eine Einwilligung nach Aufklärung (informed consent) abgaben, konnten in die Studie eingeschlossen werden:
		• Histologische Diagnose eines malignen Melanoms
		• Unbehandeltes, messbares und nicht resezierbares Melanom des Stadiums III und IV
		• Mindestalter 18 Jahre
		• Eines der folgenden Kriterien ist bei Frauen gegeben:
		  • Post-menopausal seit mindestens 1 Jahr
		  • Chirurgisch unfähig Kinder zu gebären
		  • Nutzung einer zuverlässigen Verhütungsmethode
		  • Bei gebärfähige Frauen wurde ein negativer Schwangerschaftstest (bezüglich Beta-HCG im Serum) während des Screenings und ein negativer Schwangerschaftstest (bezüglich Beta-HCG im Urin) vor Verabreichung der Studienmedikation nachgewiesen
		• Zeugungsfähige Männer stimmten für die Dauer der Studie zu, ein Verhütungsmittel für Männer zu benutzen
		• Lebenserwartung: mindestens 16 Wochen
		• ECOG- Leistungsstatus 0 oder 1
		• Erforderliche Werte für erste Labortests:
		  • Anzahl Leukozyten ≥ 2500/µL
		  • Absolute Anzahl der Neutrophilen ≥ 1000/µL
		  • Anzahl Thrombozyten ≥ 75 x 10^3/µL
		  • Hämoglobin ≥ 9 g/dL
		  • Kreatinin ≤ 2.5x obere Normgrenze (ULN)
		  • Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 3x ULN für Patienten ohne Lebermetastasen; ≤ 5x ULN für Patienten mit Lebermetastasen
		  • Gesamtbilirubin ≤ 3x ULN, außer Patienten mit Gilbert-Syndrom, diese mussten ein Gesamtbilirubin von < 3.0 mg/dL aufweisen
		  • Negative Screeningtests bezüglich humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B und C; wenn positive Testergebnisse auf keine aktive oder chronische Infektion hinweisen, konnte der Patient nach einer Diskussion mit und Zustimmung durch die medizinische Aufsicht des Auftragsforschungsinstituts für die Studie zugelassen werden
		
		Ausschlusskriterien:
		Patienten, die einen der folgenden Zustände beim Screening aufwiesen, waren nicht zur Studie zugelassen:
		• Jedes vorhergegangene Malignom, von dem der Patient weniger als fünf Jahre krankheitsfrei war, mit Ausnahme von adäquat behandeltem und geheiltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, oberflächlichem Blasenkarzinom oder adäquat behandeltem Karzinom in situ der Ge-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bärmutter • Primäres okuläres oder mukosales Melanom • Vorhergehende Behandlung mit einem CD137-Agonisten, oder CTLA-4-Inhibitor oder CTLA-4-Agonisten • Vorhergehende Behandlung mit einer nicht-onkologischen Impftherapie zur Prävention von Infektionskrankheiten (bis zu vier Wochen vor Gabe der Studienmedikation) • Evidenz von Gehirnmetastasen • Frühere Behandlung mit anderen Prüfpräparaten innerhalb der letzten vier Wochen vor der Randomisierung • Frühere Teilnahme in einer anderen klinischen Studie für IPI • Schwangerschaft oder Stillzeit • Jeder zugrunde liegende medizinische oder psychiatrische Zustand, bei dem nach Meinung des Untersuchers die Verabreichung der Studienmedikation deine Gefahr darstellt oder die Interpretation von unerwünschten Ereignissen (UEs) verschleiert wird, wie Zustände im Zusammenhang mit häufigem Durchfall • Vorhergehende oder begleitende Therapie mit jedem Krebsmedikament, Immunsuppressivum, chirurgischem Eingriff oder einer Strahlentherapie, die von der im Protokoll definierten abweicht, andere Prüftherapien gegen Krebs oder chronischer Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden (vorhergehende adjuvante Therapie war nicht ausschließend) • Unfähigkeit, eine adäquate Einwilligung nach Aufklärung (informed consent) abzugeben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 111 Studienzentren in Afrika, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Zwei Behandlungsgruppen: • 850 mg/m^2 DTIC + 10 mg/kg IPI • 850 mg/m^2 DTIC + 10 mg/kg Pl Für DTIC gilt in beiden Behandlungsgruppen: Induktionsphase: Open-label DTIC der Dosierung 850 mg/m^2, Infusion über 30-60 Minuten q 3 wk bis Woche 22 oder bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Krankheitsprogression (PD) in oder nach Woche 12, nicht akzeptable Toxizität, die assoziiiert ist mit DTIC oder IPI/Pl, Abbruch der IPI-Behandlung, Austritt aus der Behandlung oder der Studie insgesamt; Falls durchführbar, wurde DTIC in den Wochen 1, 4, 7, 10 nachfolgend der IPI/Pl-Behandlung verabreicht (insgesamt vier Dosen). In der Erhaltungsphase oder der Follow-up-Phase wurde kein DTIC verabreicht. Für IPI (bzw. Pl) gilt in beiden Behandlungsgruppen: Induktionsphase: IPI (bzw. Pl) der Dosierung 10 mg/kg, Infusion über 90 Minuten q 3 wk in Woche 1, 4, 7, 10 (insgesamt vier Dosen), Erhaltungsphase:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verabreichung der Studienmedikation q 12 wk mit Beginn in Woche 24. In jeder Phase wird die Verabreichung der Studienmedikation fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression (PD), nicht akzeptablen Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung. In der Follow-up-Phase wurde kein IPI oder Pl verabreicht.
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	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Vergleich des OS bei Patienten mit zuvor unbehandeltem Melanom im Stadium IIIc, N3 (nicht resezierbar) oder im Stadium IV, die DTIC plus 10 mg/kg IPI vs. DTIC mit Pl erhalten. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Vergleich beider Behandlungsarme hinsichtlich: • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Überlebensraten (1 Jahr, 18 Monate, 2 Jahre) • Krankheitskontrollrate (DCR) (Anteil mit der Rate des besten Gesamtansprechens (BORR) bezüglich dem vollständigen Ansprechen (CR), dem partiellen Ansprechen (PR) oder der stabilen Erkrankung (SD)) • Rate des besten Gesamtansprechens (BORR) • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zum Ansprechen • Verträglichkeitsprofil von IPI • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Serumproben für pharmakokinetische Analysen der Population (PK) Nach der Datenbanksperre der Hauptanalyse wurde die Studie abgeändert und in einer Erweiterungsphase mit den folgenden Zielkriterien fortgeführt: • Überlebensraten nach 3, 4 und 5 Jahren • Sicherheitsprofil von IPI für Patienten in der Verlängerungsphase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Da die Daten aus Phase-II-Studien suggerieren, dass der Endpunkt OS besser geeignet ist, um Wirksamkeit zu charakterisieren, wurde der primäre Endpunkt der Studie im Oktober 2008 vor der Entblindung und nach einer Diskussion und Genehmigung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) von PFS abgeändert in OS. Neu hinzukommende Zielkriterien in der Verlängerungsphase nach der Datenbanksperre für die Hauptanalyse: • Überlebensraten (zu den Zeitpunkten Jahr 3, 4, 5) für IPI • Verträglichkeitsprofil für IPI in der Verlängerungsphase
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Im originalen Studiendesign stellen 416 Ereignisse bei einer Stichprobengröße von 500 Patienten eine 90-prozentige Power hinsichtlich der Erkennung von Verbesserungen des PFS (ursprünglicher primärer Endpunkt) äquivalent zu einem Hazard Ratio von 0,727 sicher (durch Anwendung eines Logrank-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 %).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleichbar hat die Studie eine 90-prozentige Power hinsichtlich der Erkennung einer Verbesserung des zentralen sekundären Endpunkts OS, äquivalent zu einem Hazard Ratio von 0,727 (dies entspricht einem Anstieg von 8 auf 11 Monaten im medianen OS).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im ursprünglichen Studienprotokoll waren keine Interimsanalysen geplant. Eine Interimsanalyse des OS ist gemäß Protokolländerung 6 vom 25. Mai 2006 durchzuführen zur gleichen Zeit wie die Analysen der anderen Wirksamkeitsendpunkte, d.h. wenn mindestens 416 Ereignisse für das PFS beobachtet worden sind und alle Patienten für mindestens 12 Wochen unter Beobachtung standen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein zentrales Randomisierungsschema wurde verwendet, um die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 zu den beiden Behandlungsgruppen DTIC plus IPI oder DTIC plus Pl zuzuteilen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurden gemäß der folgenden Kriterien stratifiziert: • M-Stadium zum Zeitpunkt des Beginns (Baseline) (M0 vs. M1a vs. M1b vs. M1c) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) wie bei der Randomisierung festgelegt • Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	Der Sponsor, die Patienten und das Personal des Studienzentrums waren verblindet im Hinblick auf die Behandlungszuordnung der Patienten. Lokale Pharmazeuten und die sie überwachenden Auftragsforschungsinstitute waren nicht verblindet. Ein unabhängiges Datenüberwachungskommittee hatte Zugang zu nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	verblindeten Daten, um einen Review der Sicherheitsdaten zu ermöglichen. Im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer Schwangerschaft eines Individuums konnte der behandelnde Arzt entblindet werden, wenn das Wissen um das Prüfpräparat entscheidend für das Patientenmanagement ist.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Datensätze, die bei der Analyse der primären und sekundären Zielkriterien verwendet wurden:</u> • Alle randomisierten Patienten: Alle Patienten, die per Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugeteilt wurden; Datensatz für Analysen zu Effektivität, Baseline-Charakteristika • Sicherheitspopulation: Alle behandelten Patienten, darin eingeschlossen sind alle Patienten, die mindestens eine Dosis ihrer per Randomisierung zugeteilten Behandlung erhalten haben; Datensatz für u.a. Analysen der Sicherheit • Patienten mit auswertbarem Therapieansprechen: Datensatz für Sensitivitätsanalysen <u>Statistische Methoden:</u> <u>Primäres Zielkriterium:</u> Das OS wurde innerhalb der Behandlungsgruppen mithilfe der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt und grafisch dargestellt. Zusammenfassende Tabellen berichten das mediane Überleben mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode. Um das OS zwischen den Gruppen zu vergleichen, wurde ein Logrank-Test angewandt, stratifiziert nach dem M-Stadium zu Beginn (Baseline) (M0 vs. M1a vs. M1b vs. M1c) und ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1) wie zum Zeitpunkt der Randomisierung definiert. Für den zweiseitigen Test wurde ein alpha von 0,05 verwendet. Das Hazard Ratio zwischen den Gruppen DTIC plus 10 mg/kg IPI und DTIC plus Pl sowie das zugehörige zweiseitige 95%-Konfidenzintervall wurden mittels eines proportionalen Hazardmodells nach Cox geschätzt, stratifiziert nach dem M-Stadium zu Beginn (Baseline) (M0 vs. M1a vs. M1b vs. M1c) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) wie zum Zeitpunkt der Randomisierung definiert sowie mit der Behandlung als einzelner Kovariable. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Das PFS wurde innerhalb der Behandlungsgruppen mittels der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt und grafisch dargestellt. Die Darstellung zeigt das mediane PFS mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall, das mit der Brookmeyer-Crowley-Methode kalkuliert wurde. Es wurde eine Kreuzvalidierung des PFS-Status zwischen der Beurteilung des unabhängigen Review-Komitees und der Beurteilung des Untersuchers durchgeführt. Der Vergleich des PFS zwischen den Behandlungsgruppen wurde in methodisch analoger Weise zum Gruppenvergleich des OS mittels eines Logrank-Tests und eines proportionalen Hazardmodells nach Cox

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt. • Die Überlebensraten zu den Zeitpunkten 1 Jahr, 18 Monate, 2 Jahre (und 3 Jahre) wurden für jede Behandlungsgruppe mittels der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode kalkuliert. Die zugehörigen zweiseitigen 95%-Bootstrap-Konfidenzintervalle wurden berechnet. • DCR und BORR: Es erfolgte eine Zusammenfassung nach Behandlungsgruppe mit deskriptiven Statistiken. Ein exaktes, zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall wurde je Behandlungsgruppe anhand der Clopper-Pearson-Methode konstruiert. Für die Vergleiche von BORR und DCR zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel Test mit einem zugehörigen Odds-Ratio-Schätzer und einem exakten 95 %-Konfidenzintervall, stratifiziert nach M-Stadium und ECOG-Performance-Status durchgeführt. • Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten mit einem bestätigten CR oder PR anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt und grafisch dargestellt. Der Plot zeigte die mediane Dauer mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall für den Median, kalkuliert mittels Brookmeyer-Crowley-Methode. • Die Zeit bis zum Ansprechen wurde bei Patienten mit einer BOR mit CR oder PR nach Behandlungsgruppe mit deskriptiven Statistiken zusammen gefasst. Die Dauer bis zum Ansprechen wurde für alle randomisierten Patienten grafisch dargestellt. Da die Patienten, die weder eine PR noch CR erreicht haben, zum Zeitpunkt ihrer Maximalwerte der Beurteilung im Behandlungsarm zensiert wurden, zeigt der Plot die kumulative BOR-Rate im Zeitverlauf. • Analysen der Verträglichkeit: Alle Daten, die zur Bewertung der Sicherheit erhoben wurden, inklusive Vitalparametern, Daten aus klinischen Labortests, körperlicher Untersuchung, UEs, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), UEs, die mit dem Immunsystem in Verbindung stehen (irUEs), immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imURs) und Daten aus anderen Labortests wurden aufgelistet und wenn angemessen mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Für den HRQoL-Score wurden zum Zeitpunkt Baseline deskriptive Statistiken für jede zughörige Skala dargestellt, basierend auf allen randomisierten Patienten, bei denen eine Messung zum Zeitpunkt Baseline stattfand. Die Vergleichbarkeit der Baseline-Scores zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Wilkoxon-Rangsummentests geschätzt. Für jede Skala wurde zu jedem gemessenen Zeitpunkt der Unterschied zum Baseline mithilfe von deskriptiven Statistiken berechnet. Diese Analysen basieren auf allen randomisierten Patienten, bei denen eine Baseline-Messung stattfand sowie eine Bewertung zum Zeitpunkt des Interesses während der Studie. Für jede Skala wurde eine Darstellung von zusammenfassenden Statistiken vom Zeitpunkt Baseline für den Zeitverlauf erstellt. Die Plots zeigen die durchschnittliche Änderung des HRQoL-Scores seit dem Zeitpunkt Baseline sowie ein 95 %-Konfidenzintervall zu jedem Zeitpunkt bis Woche 48. Ein Vergleich der HRQoL zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines Tests auf Unterschiede seit dem Zeitpunkt Baseline mittels Wei-Lachin-Test durchgeführt. Das zugehörige Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt und die Analyse basierte auf allen randomisierten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, für die Messwerte zum Zeitpunkt Baseline und mindestens eine Messung während der Studie vorliegen. Die Robustheit des Wei-Lachin-Tests wurde für jede Skala getestet. Es wurden hierarchische Tests durchgeführt, um die folgenden sekundären Endpunkte zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die Reihenfolge spiegelt die Hierarchie nach der primären Analyse des OS wider: • PFS gemäß dem unabhängigen Review-Komitee (IRC) • DCR • BORR Ein Anspruch auf Überlegenheit eines Endpunktes konnte nur erhoben werden, falls alle vorangegangenen Vergleiche bezüglich der Endpunkte in der Hierarchie statistisch signifikant waren (zweiseitiges Alphaniveau 0,05).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den Wirksamkeitsendpunkt OS (jeweils eine Zusammenfassung und ein Vergleich) für diese Variablen: • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Ethnische Herkunft (weiß, schwarz, asiatisch, andere) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Geschlecht/Alter (weiblich < 50 Jahre, weiblich ≥ 50 Jahre) • M-Stadium (M0, M1a, M1b, M1c) • ECOG- Leistungsstatus (0, 1) • Vorhergehende adjuvante Therapie (Interferon, andere, keine) • Baseline LDH (≤ ULN, > ULN) • Baseline LDH (≤ 2x ULN, > 2x ULN) Als Sensitivitätsanalysen für OS wurde ein unstratifizierter Logrank-Test durchgeführt. Hierfür wurde für die folgenden Kovariablen gefittet: Baseline M-Stadium (M0, M1a, M1b, M1c), ECOG-Leistungsstatus (0,1) wie zum Zeitpunkt der Randomisierung definiert, Region (Nordamerika, Europa, Rest) und Behandlung. Subgruppenanalysen für den Wirksamkeitsendpunkt PFS (jeweils eine Zusammenfassung und ein Vergleich) für diese Variablen: • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Ethnische Herkunft (weiß, schwarz, asiatisch, andere) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Geschlecht/Alter (weiblich < 50 Jahre, weiblich ≥ 50 Jahre) • M-Stadium (M0, M1a, M1b, M1c) • ECOG- Leistungsstatus (0, 1) • Vorhergehende adjuvante Therapie (Interferon, andere, keine) • Baseline LDH (≤ ULN, > ULN) • Baseline LDH (≤ 2x ULN, > 2x ULN) Als Sensitivitätsanalysen für PFS wurden das PFS mit Berücksichtigung der nachfolgenden Therapie vor der Krankheitsprogression und das PFS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unter Berücksichtigung der frühen Krankheitsprogression zusammengefasst. Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte BORR und DCR für diese Variablen: • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Ethnische Herkunft (weiß, schwarz, asiatisch, andere) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Geschlecht/Alter (weiblich < 50 Jahre, weiblich ≥ 50 Jahre) • M-Stadium (M0, M1a, M1b, M1c) • ECOG- Leistungsstatus (0, 1) • Vorhergehende adjuvante Therapie (Interferon, andere, keine) • Baseline LDH (≤ ULN, > ULN) • Baseline LDH (≤ 2x ULN, > 2x ULN) Als Sensitivitätsanalyse für die BORR wurde die BORR unter Berücksichtigung der frühen Krankheitsprogression zusammengefasst. Für diesen Endpunkt werden die gleichen Analysen durchgeführt wie für die BORR.
-	**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	10 mg/kg IPI + DTIC: a) Randomisiert: N= 250 b) Behandelt: N= 247 c) Analyse des primären Zielkriteriums: N= 250 Pl + DTIC: a) Randomisiert: N= 252 b) Behandelt: N= 251 c) Analyse des primären Zielkriteriums: N= 252
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe für den Abbruch der Studientherapie: Abbruch insgesamt in Gruppe 10 mg/kg IPI + DTIC: N=236 (95,5 %) • Dokumentierte Krankheitsprogression: N=114 (46,2 %) • Arzneimitteltoxizität: N=89 (36,0 %) • Tod: N=8 (3,2 %) • Verschlimmerung ohne dokumentierte Progression: N=10 (4,0 %) • UEs ohne Bezug zum Studienmedikament: N=6 (2,4 %) • Auf Anfrage des Patienten: N=7 (2,8 %) • Nach Entscheidung des Arztes: N=2 (0,8 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abbruch insgesamt in Gruppe Pl + DTIC: N=245 (97,6 %) • Dokumentierte Krankheitsprogression: N=194 (77,3 %) • Arzneimitteltoxizität: N=10 (4,0 %) • Tod: N=15 (6,0 %) • Verschlimmerung ohne dokumentierte Progression: N=8 (3,2 %) • UEs ohne Bezug zum Studienmedikament: N=10 (4,0 %) • Auf Anfrage des Patienten: N=8 (3,2 %) • Nach Entscheidung des Arztes: N=0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiierung laut klinischem Studienbericht: 8. August 2006, Abschluss der Studie für den primären Endpunkt laut klinischem Studienbericht: 7. Februar 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

a: nach CONSORT 2010.

AJCC= American Joint Commitee on Cancer, AST=Aspartat-Aminotransferase, BORR= Rate des besten Gesamtansprechens (Best Overall Response Rate), bzw.= beziehungsweise, CTLA= zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), DCR= Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate), d.h.= das heißt, dL= Deziliter, DTIC= Dacarbazin, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, g= Gramm, HCG= humanes Choriongonadotropin, HIV= humanes Immundefizienz-Virus, HRQoL= gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life), imUR= immunvermittelte unerwünschte Reaktion (immune-mediated Adverse Reaction), IPI= Ipilimumab, IRC= unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Commitee), irUE= im Zusammenhang mit dem Immunsystem stehendes unerwünschtes Ereignis (immune-related Adverse Event), i.v.= intravenös, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, m^2= Quadratmeter, mg= Milligramm, µL= Mikroliter, mWHO= modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation, N= Anzahl, OS= Gesamtüberleben (Overall Survival), PD= Krankheitsprogression (Disease Progression), PFS= progressionsfreies Überleben, Pl= Placebo, q x wk= alle x Wochen, SUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, u.a.= unter anderem, UE= unerwünschtes Ereignis, ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal), vs.= versus

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

Studie CA184-024

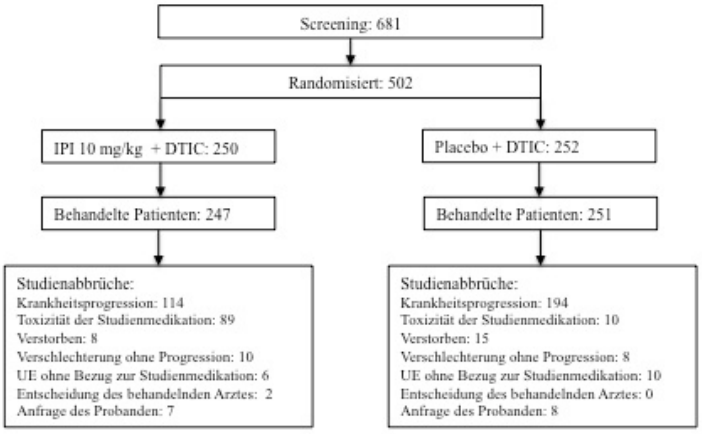


Tabelle 4-103 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-332

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Interimsanalyse ist die Zusammenfassung der zentralen Basisdaten und des Gesamtüberlebens bei Patienten, bei denen mindestens ein Jahr vergangen ist seit ihrer ersten Behandlung mit Ipilimumab (IPI). In dieser Studie wird keine Forschungshypothese getestet.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie (Review von Patientenakten)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse werden noch keine relevanten Änderungen der Methodik aufgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Diagnose eines nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms, inklusive Patienten mit allen Arten von Primärtumoren (kutan, mukosal, okular, andere, unbekannter Primärtumor) 2. Mindestalter bei Diagnose: 18 Jahre 3. Begonnene First-Line-Therapie mit IPI (3 mg/kg) als Monotherapie Zusätzliches Einschlusskriterium der Interimsanalyse: Erste Einnahme von IPI (3 mg/kg) bis 31. Dezember 2011 <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Vorherige systematische Behandlung für nicht resezierbare oder metastasierte Melanome 2. Gegenwärtige oder bevorstehende Teilnahme an einer klinischen Studie oder einem erweiterten Zugangsprogramm 3. Gegenwärtige Krebsbehandlung, welche sich nicht gegen Melanome richtet
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Alle Patienten wurden in einem Studienzentrum des US Oncology Comprehensive Strategic Alliance (CSA) Netzwerkes behandelt, welches das elektronische Patientendatensystem iKnowMed nutzt. Die Daten wurden der iKnowMed-Datenbank mittels programmatischer Anfragen entnommen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie ist eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Outcomes/Endpunkte der Studie (gemäß CSRnicht nach primären und sekundären Endpunkten getrennt):
		• Beschreibung der demografischen und klinischen Charakteristika erwachsener Patienten
		• Beschreibung von auftretenden unerwünschten Ereignissen (UE) und unerwünschten Ereignissen, die in Verbindung stehen mit der Melanombehandlung
		• Behandlungsinformationen:
		  • IPI: Behandlungsziel, Behandlungszeitpunkt, Dosierungen mit Begründung, Gründe für den Abbruch der Medikation, bevor vier Dosen verabreicht wurden
		  • Strahlentherapie: Zeitpunkt und Indikation
		  • Begleitende Medikation, die verabreicht wurde, um die mit der IPI-Behandlung in Verbindung stehenden unerwünschten Ereignisse zu behandeln, Gründe für die begleitende Medikation
		  • Jede nachfolgende Behandlung bezüglich fortgeschrittener Melanome
		• Klinische Outcomes:
		  • Gesamtüberleben (OS): Wenn der Gesundheitszustand des Patienten unbekannt ist, wird die Lebenszeit des Patienten zum letztem Kontakt (Praxisbesuch oder anderer) zensiert
		  • Bestes objektives Ansprechen (BOR), definiert als vollständiges Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR), stabile Erkrankung (SD) oder Krankheitsprogression (DP)
		  • Zeit vom Start der Behandlung bis zur Progression
		  • Dokumentation der Progression (radiografisch oder klinisch)
		  • Zeitpunkt und Todesursache (z.B. Toxizität, Krankheitsprogression, unbekannt)
		• Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen sowie berechnete Kosten
		• Explorative Outcomes: Longitudinales Profil des ECOG-Performance-Status, Schmerzscore, Arbeitsstatus

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse werden noch keine Änderungen der Zielkriterien aufgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basiert auf einer Abfrage der iKnowMed-Datenbank nach Patienten mit zuvor unbehandeltem Melanom des Stadiums III oder IV, welche IPI während der angelegten Studiendauer als First-Line-Therapie erhalten haben. Da es sich hier um eine beobachtende Studie handelt, soll anhand der Fallzahl keine bestimmte Power zur Darstellung signifikanter Ergebnisse erzielt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die durchgeführte Analyse stellt eine Interimsanalyse dar.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Es wurde keine Verblindung vorgenommen.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Statistische Methoden bezüglich der Outcomes/Endpunkte:</u> Demografische Basisdaten, Krankheitscharakteristika, die Zeit von der Erstdiagnose oder der Diagnose des fortgeschrittenen Melanoms bis zur ersten Verabreichung von IPI sowie die Zeit von der Erstdiagnose eines Melanoms bis zur Diagnose eines fortgeschrittenen Melanoms wurden zusammenfassend dargestellt. Wirksamkeitsanalyse: OS: Das OS seit Beginn der IPI-Behandlung wurde definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Eintritt des Todes oder bis zum letztbekannten Überlebenszeitpunkt beim

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Follow-up für überlebende Patienten. Das mediane OS seit Beginn der IPI-Behandlung sowie die 1-Jahres- und 1,5-Jahres-Überlebensraten wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das 95 %-Konfidenzintervall des medianen OS wurde basierend auf einer log-Transformation geschätzt. Die 95 %-Konfidenzintervalle der Überlebensraten wurden mittels einer log-log-Transformation geschätzt. Es wurde die Kaplan-Meier-Kurve des OS seit der IPI-Initiierung berechnet. Das OS seit der Diagnose eines fortgeschrittenen Melanoms wird definiert als die Zeit vom Diagnosedatum des fortgeschrittenen Melanoms bis zum Eintritt des Todes oder bis zum letztbekannten Überlebenszeitpunkt beim Follow-up für überlebende Patienten. Das OS seit der Diagnose eines fortgeschrittenen Melanoms wurde zusammenfassend berechnet, es wurde eine Kaplan-Meier-Kurve berechnet. Analyse der Verträglichkeit: Daten zu UEs wurden für die Interimsanalyse nicht zusammengetragen aufgrund von Zeitbegrenzungen bezüglich der Datenbanksperre. Ergebnisse zu UEs werden erst im finalen Studien-Report berichtet. Im weiteren Verlauf der Studie sollen für alle UEs aggregierte Häufigkeitsdaten berichtet werden. In einer zusätzlichen Analyse soll die Inzidenzrate aller UEs unter Patienten, die IPI im Firstline-Setting erhalten, bestimmt werden (N/100 Patientenjahre) und ein 95 %-Konfidenzintervall berechnet werden. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sollen aufgelistet werden, um das Sicherheitsprofil von IPI zu bewerten und eine Inzidenzrate, die sich auf behandlungsbezogene SUEs beschränkt soll bestimmt werden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden in der Interimsanalyse noch nicht durchgeführt, sie sind für die finale Analyse geplant.
-	**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	Bei der Datenbank-Recherche identifiziert: N=75 In die Interimsanalyse miteinbezogen: N=61 Es wurde keine Randomisierung vorgenommen.
13b	Für jede Gruppe: Beschrei-	N=14 von der Analyse ausgeschlossen, Ausschlussgründe:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	bung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• Vor IPI eine andere Chemotherapie als First-Line-Therapie erhalten: N=5 • Teilnahme an anderen klinischen Studien außerhalb des US Oncology CSA Netzwerks: N=4 • Unterlagen der Patienten nicht mehr einsehbar (Verlegung in ein Krankenhaus außerhalb des US Oncology CSA Netzwerks): N=3 • IPI in Kombination mit DTIC als First-Line-Therapie: N=1 • Teilnahme an anderen klinischen Studien außerhalb des US Oncology CSA Netzwerks und Diagnose eines Kopf- und Halstumors, welcher außerhalb des US Oncology CSA Netzwerks behandelt wurde: N=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufgenommen wurden alle Patienten mit zuvor nicht behandeltem Melanom des Stadiums III oder IV, welche zwischen dem 1. April 2011 und dem 30. September 2012 mit IPI (3 mg/kg) behandelt wurden. Die vorläufige Analyse ist limitiert auf Patienten, welche ihre Behandlung bis zum 31. Dezember 2011 begonnen haben, um sicher zu stellen, dass seit Therapiebeginn mindestens ein Jahr vergangen ist. Es sind drei weitere Follow-up-Analysen geplant (jährlich).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie, der vorliegende CSR berichtet eine Interimsanalyse.

a: nach CONSORT 2010.

BOR= bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response), CR= vollständiges Ansprechen (Complete Response), CSA= Comprehensive Strategic Alliance, DP= Krankheitsprogression (Disease Progression), ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI= Ipilimumab, kg= Kilogramm, mg= Milligramm, OS= Gesamtüberleben (Overall Survival), PR=partielles Ansprechen (Partial Response), SD= stabile Erkrankung (Stable Disease), SUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE= unerwünschtes Ereignis, z.B.= zum Beispiel

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle 4-104 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-338

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Interimsanalyse ist die Zusammenfassung der zentralen Basisdaten, der Daten bezüglich Sicherheit, Verträglichkeit und des Gesamtüberlebens bei Patienten, bei denen mindestens ein Jahr vergangen ist seit ihrer ersten Behandlung mit Ipilimumab (IPI). In dieser Studie wird keine Forschungshypothese getestet.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie (Review von Patientenaktien)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse werden noch keine relevanten Änderungen der Methodik aufgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 4. Diagnose eines nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms, inklusive Patienten mit allen Arten von Primärtumoren (kutan, mukosal, okular, andere, unbekannter Primärtumor) 5. Mindestalter bei Diagnose: 18 Jahre 6. Begonnene First-Line-Therapie mit IPI (3 mg/kg) als Monotherapie Zusätzliches Einschlusskriterium der Interimsanalyse: Erste Einnahme von IPI (3 mg/kg) bis 31. Dezember 2011 Ausschlusskriterien 4. Vorherige systematische Behandlung für nicht resezierbare oder metastasierte Melanome 5. Gegenwärtige oder bevorstehende Teilnahme an einer klinischen Studie oder einem erweiterten Zugangsprogramm 6. Gegenwärtige Krebsbehandlung welche sich nicht gegen Melanome richtet
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie ist eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhe-	Outcomes/Endpunkte der Studie (nicht nach primären und sekundären Endpunkten getrennt):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

	bungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Beschreibung der demografische und klinischen Charakteristika erwachsener Patienten
		• Beschreibung von auftretenden unerwünschten Ereignissen (UE) und UEs, die in Verbindung stehen mit der Melanombehandlung
		• Behandlungsinformationen
		  • IPI: Behandlungsziel, Behandlungszeitpunkt, Dosierungen mit Begründung, Gründe für den Abbruch der Medikation, bevor vier Dosen verabreicht wurden
		  • Strahlentherapie: Zeitpunkt und Indikation
		  • Begleitende Medikation, die verabreicht wurde, um die mit der IPI-Behandlung in Verbindung stehenden unerwünschten Ereignisse zu behandeln, Gründe für die begleitende Medikation
		  • Jede nachfolgende Behandlung bezüglich fortgeschrittener Melanome
		• Klinische Outcomes:
		  • Gesamtüberleben (OS): Wenn der Gesundheitszustand des Patienten unbekannt ist, wird die Lebenszeit des Patienten zum letztem Kontakt (Praxisbesuch oder anderer) zensiert
		  • Bestes objektives Ansprechen (BOR), definiert als vollständiges Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR), stabile Erkrankung (SD) oder Krankheitsprogression (DP)
		  • Zeit vom Start der Behandlung bis zur Progression
		  • Dokumentation der Progression (radiografisch oder klinisch)
		  • Zeitpunkt und Todesursache (z.B. Toxizität, Krankheitsprogression, unbekannt)
		• Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen sowie berechnete Kosten
		• Explorative Outcomes: Longitudinales Profil des ECOG-Performance-Status, Schmerzscore, Arbeitsstatus

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse werden noch keine Änderungen der Zielkriterien aufgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich hier um eine deskriptive Studie ohne Vergleichsgruppe handelt, wurde die Stichprobengröße nicht mit dem Ziel bestimmt, einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen zu können. Die Fallzahl wurde basierend auf der geschätzten Anzahl an Patienten, bestimmt, die von den annähernd 25 Institutionen für die Studie geeignet sind.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die durchgeführte Analyse stellt eine Interimsanalyse dar.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Es wurde keine Verblindung vorgenommen.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Statistische Methoden bezüglich der Outcomes/Endpunkte:</u> Demografische Basisdaten, Krankheitscharakteristika, unerwünschte Ereignisse (UEs) vor der ersten IPI-Dosis, klinische Laborwerte, adjuvante/neoadjuvante Therapien, die vor der Diagnose eines fortgeschrittenen Melanoms verabreicht wurden sowie die Zeit von der Erstdiagnose eines Melanoms und eines fortgeschrittenen Melanoms bis zur Verabreichung der ersten IPI-Dosis wurden zusammenfassend dargestellt. Auch das Ausmaß der Exposition (Anzahl der Induktionsdosen, Dosisunterbrechungen und Gründe für den Abbruch) wurde zusammenfassend dargestellt. Wirksamkeitsanalyse: OS: Das OS seit Beginn der IPI-Behandlung wurde definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Eintritt des Todes oder bis zum letztbekannten Überlebenszeitpunkt beim Follow-up für überlebende Patienten. Das mediane OS seit Beginn der IPI-Behandlung sowie die 1-Jahres-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und 1,5-Jahres-Überlebensraten wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das 95 %-Konfidenzintervall des medianen Überlebens wurde basierend auf einer log-Transformation geschätzt. Die 95 %-Konfidenzintervalle der Überlebensraten wurden mittels einer log-log-Transformation geschätzt. Es wurde die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens seit der IPI-Initiierung berechnet. Die nachfolgenden Therapien (systemische, radiografische oder chirurgische Interventionen) und die Gründe für deren Anwendung wurden zusammenfassend dargestellt. Analyse der Verträglichkeit: Die Studienzentren waren dazu angewiesen, alle krankheitsbezogenen oder therapiebezogenen UEs zu erfassen. Die in dieser Interimsanalyse berichteten UEs sind UEs, die zwischen der ersten Induktionsdosis und innerhalb von 70 Tagen nach der letzten Induktionsdosis oder bis zum Tag vor der Reinduktion aufgetreten sind. Diese Daten zu krankheitsbezogenen UEs und UEs, die mit IPI in Verbindung stehen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und SUEs, die mit IPI in Verbindung stehen, UEs, die zum Abbruch der Behandlung führen, UEs, die mit dem Immunsystem in Verbindung stehen (i-rUEs), Todesfälle und Ergebnisse der klinischen Laboruntersuchungen werden zusammen gefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	**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	In die Interimsanalyse miteinbezogen: N=120 Es wurde keine Randomisierung vorgenommen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe für den Abbruch der Behandlung während der Induktionsphase: • Arthralgie: N=1 (0,8 %) • Kolitis: N=2 (1,7 %) • Kongestive Herzinsuffizienz: N=1 (0,8 %) • Tod: N=1 (0,8 %) • Dermatitis: N=1 (0,8 %) • Krankheitsprogression (DP): N=17 (14,2 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Arzneimitteltoxizität: N=6 (5,0 %) • Überweisung in die Sterbeklinik: N=2 (1,7 %) • Hypophysitis: N=2 (1,7 %) • Hypotonie: N=1 (0,8 %) • Herzinfarkt: N=1 (0,8 %) • UEs ohne Bezug zur Studienmedikation: N=1 (0,8 %) • Auf Anfrage des Patienten: N=5 (4,2 %) • Juckreiz: N=1 (0,8 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufgenommen wurden alle Patienten mit zuvor nicht behandeltem Melanom des Stadiums III oder IV, welche zwischen dem 1. April 2011 und dem 30. September 2012 mit IPI (3 mg/kg) behandelt wurden. Die vorläufige Analyse ist limitiert auf Patienten, welche ihre Behandlung bis zum 9. März 2012 begonnen haben, um sicherzustellen, dass seit Therapiebeginn mindestens ein Jahr vergangen ist. Es sind drei weitere Follow-up-Analysen geplant (jährlich).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie, der vorliegende CSR berichtet eine Interimsanalyse.

a: nach CONSORT 2010.

BOR= bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response), CR= vollständiges Ansprechen (Complete Response), DP= Krankheitsprogression (Disease Progression), ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI= Ipilimumab, irUE= unerwünschte Ereignisse, die mit dem Immunsystem in Verbindung stehen, kg= Kilogramm, mg= Milligramm, OS= Gesamtüberleben (Overall Survival), PR=partielles Ansprechen (Partial Response), SD= stabile Erkrankung (Stable Disease), SUEs= schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UEs= unerwünschte Ereignisse, z.B.= zum Beispiel

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle 4-105 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie MDX010-08

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Zielkriterien: Bestimmung des Sicherheits- und Wirkprofils bei mehrfacher Dosierung von Ipilimumab (IPI) und Untersuchung, ob der zusätzliche Einsatz von zytotoxischer Chemotherapie (Dacarbazin (DTIC)) bei der IPI-Behandlung von chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem Melanom einen verstärkenden Effekt auf die Wirkung von IPI sowie ein tolerables Toxizitätsprofil aufweist. Sekundäre Zielkriterien: Bestimmung der Induktion von Immunantworten, die sich auf den Tumor richten (basierend auf Tumorbiopsien) und Untersuchung des pharmakokinetischen Profils bei mehrfacher Dosierung von IPI in Monotherapie oder in Kombination mit DTIC.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Open-label Phase II, 1:1 randomisierte, multizentrische Studie mit zwei parallelen Gruppen im Anfangszyklus und einem Behandlungsarm im Crossover-Zyklus
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerung 1 vom 16. August 2002 (u.a.): • Klärung der Anforderungen für den Abbruch der Studientherapie aufgrund von Toxizität • Korrektur bezüglich der Einheiten der Einschlusskriterien Leukozyten- und Neutrophil-Werte • Klärung der Verfahren vor Eintritt in den Cross-over-Zyklus, das Vorgehen beim Bericht von unerwünschten Ereignissen und die Gründe für eine Unterbrechung der Behandlung Protokolländerung 2 vom 22. April 2002 (u.a.): • Klärung der erlaubten vorhergehenden Chemotherapie • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums, dass keine vorhergehende Immuntherapie (Impfen) erlaubt ist • Erhöhen der Bandbreite der AST-Werte, die für einen Einschluss in die Studie erlaubt sind (≤ 3mal die Obergrenze des Normalwerts) • Spezifizieren der Ausschlusskriterien bezüglich der Autoimmunerkrankungen • Klärung erlaubter Begleittherapien • Hinzufügen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignis-Kriterien, die die Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Chemotherapien betreffen • Korrigieren des Signifikanzniveauwertes • Klärung der auswertbaren Population
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Probanden müssen die Einverständniserklärung nach der ausführlichen Erklärung des Studienablaufs gelesen, verstanden und unterschrieben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		haben
		• Histologisch gesicherte Diagnose eines nicht resezierbaren, metastatischen Melanoms
		• Progressive Malignität gemäß der Definition der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST); Progression seit der letzten Behandlung des Melanoms muss dokumentiert sein; Probanden müssen mindestens eine messbare Läsion gehabt haben
		• Keine vorhergehende Chemotherapie gegen Melanome oder andere maligne Tumoren in den letzten fünf Jahren; isolierte Chemotherapien (z.B. isolierte Extremitätenperfusion, intraläsionale Therapie oder topische Therapie) und andere Formen der konventionellen Therapie (z.B. Resektion, Interleukin-2 (IL-2), or Interferon (IFN-alpha)) innerhalb der letzten fünf Jahre waren erlaubt, ebenso experimentelle Behandlungen welche nicht zytotoxisch oder immunsuppressiv waren; Probanden mussten jede eine alternative Therapie zur Melanombehandlung mindestens vier Wochen vor Studienbeginn beendet haben und zugestimmt haben, solche Therapien über die Dauer der Studienzeit nicht in Anspruch zu nehmen
		• Mindestens vier Wochen müssen seit der letzten Melanombehandlung (chirurgischer Eingriff, Bestrahlung, IL-2 oder IFN-alpha) vergangen sein
		• Mindestalter 18 Jahre; Männer und Frauen
		• Frauen im gebärfähigen Alter, welche sexuell aktiv sind, müssen während der Studiendauer zuverlässige Kontrazeptiva verwenden. Zudem muss ein negativer Serum--HCG-Schwangerschaftstest vorliegen
		• Karnofsky-Leistungsstatus 60%
		• Lebenserwartung mindestens zwölf Wochen
		• Laborwerte, die erfüllt sein müssen:
		  • Leukozyten: 2,0 x 10^9/L
		  • Neutrophile: 1,0 x 10^9/L
		  • Thrombozyten: 100 x 10^9/L
		  • Hämoglobin: 8 g/dL
		  • Kreatintin: 1,5-mal Obergrenze des Normalwerts
		  • Aspartat-Aminotransferase (AST): 3-mal die Obergrenze des Normalwerts
		  • Bilirubin: 2-mal die Obergrenze des Normalwerts, mit Ausnahme der Patienten mit einem Gilbert Syndrom
		
		<u>Ausschlusskriterien:</u>
		• Unfähigkeit die möglichen Nebenwirkungen, welche mit der DTIC-Therapie verbunden sind, zu tolerieren
		• Andere frühere maligne Tumore mit Ausnahme der folgenden: adäquat behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, oberflächliches Blasenkarzinom oder jede andere Krebsform von der der Proband seit mindestens 5 Jahren geheilt ist
		• Autoimmunkrankheiten in der Vorgeschichte oder klinische Evidenz für aktive autoimmune Prozesse; Laborwerte wurden als unterstützende Daten hinzugezogen
		• Behandlung mit einem der folgenden immunsuppressiven Medikamente: Unphysiologisch hohe Steroiddosis (> 10 mg Prednison oder vergleichbares), Cyclosporine oder analoge Stoffe, Methotrexat, Azathi-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oprin oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Hemmer • Vorangegangene Behandlung mit Krebsimpfstoff, eingeschlossen Peptid-Impfstoffe, Impfstoffe aus der gesamten Zelle oder Impfstoffe mit dendritischen Zellen • Vorangegangene Therapie mit Anti-CTLA-4 Antikörpern • Aktive Infektion, welche eine Therapie benötigt, oder chronisch aktiver Hepatitis-B- oder C-Virus oder positiver HIV-Test • Jeder zugrundeliegende medizinische Gesundheitszustand, bei dem nach Meinung der Untersucher die Verabreichung der Studienmedikation ein Risiko darstellt oder die Interpretation von unerwünschten Nebenwirkungen verschleiert wird

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie: Durchführung in zwölf Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Anfangszyklus (N=76): IPI 3 mg/kg q 28 d, insgesamt vier Dosen (N=40) IPI 3 mg/kg q 28 d, insgesamt vier Dosen plus DTIC 250 mg/m^2 für fünf aufeinander folgende Tage bis zur Intoleranz oder progressiven Erkrankung (PD), bis maximal sechs Zyklen (N=36) Cross-over-Zyklus (N=13): Patienten, die im Anfangszyklus IPI als Monotherapie erhalten, können beim Berichten einer Krankheitsprogression in den Behandlungsarm mit Kombinationstherapie wechseln: IPI 3 mg/kg q 28 d, insgesamt vier Dosen plus DTIC 250 mg/m^2 für fünf aufeinander folgende Tage bis zur Intoleranz oder progressiven Erkrankung (PD), bis maximal sechs Zyklen
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Objektive Ansprechrate (ORR): wurde bestimmt anhand der RECIST und anhand der Beurteilung von Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen durch den Untersucher • Hinzugefügt wurde der primären Wirksamkeitsanalyse nach Abschluss des Protokolls die mit dem Immunsystem im Zusammenhang stehende Response (irResponse), die auf Indexläsionen beruht. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde gemessen vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten der Krankheitsprogression oder des Todesfalls. • Die Dauer des Ansprechens wurde definiert vom ersten Zeitpunkt des Ansprechens (vollständiges Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR) und bestätigt mindestens 4 Wochen später) bis zum ersten Zeitpunkt der Krankheitsprogression, des Todes oder zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung vor Ende der Studie. • Die Zeit bis zum Ansprechen wurde gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt des Ansprechens • Die Dauer der stabilen Erkrankung (SD) wurde definiert vom Zeitpunkt der ersten Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (PD), zum Todeszeitpunkt oder bis zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung vor Ende der Studie. <u>Weitere Endpunkte:</u> Sicherheitsparameter: Inzidenz und Schweregrad der mit der Behandlung aufkommenden unerwünschten Ereignisse (UE), klinische Labormesswerte, Vitalparameter, Bestimmung der Immunogenität, weitere Messwerte körperlicher Untersuchungen, Karnofsky-Performance-Status
6b	Änderungen der Zielkri-	Keine relevanten Protokoll-Änderungen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	terien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf dem primären Ziel der Evaluation von Sicherheit und Wirksamkeit von IPI alleine oder in Kombination mit DTIC bestimmt. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die ORR. Es wurde angenommen, dass die Ansprechrate in der IPI-Behandlungsgruppe bei 20 % und in der Gruppe IPI mit Kombinationstherapie mit DTIC bei 60 % liegen würde. Eine Stichprobengröße von 23 auswertbaren Patienten in jeder Behandlungsgruppe war erforderlich, um eine 80-prozentige Power für die Aufdeckung eines Unterschieds zwischen den Gruppen in einem einseitigen Test mit dem Signifikanzniveau von 0,05 zu erhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden zufällig einer der zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Studienzentren kontaktierten den Sponsor bezüglich der Gruppenzuteilung sobald ein Proband als geeignet befunden wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Um das Gleichgewicht zwischen den beiden Gruppen aufrechtzuerhalten und den Selektionsbias möglichst gering zu halten, wurde die Randomisierung unter Verwendung einer zufälligen Blockgröße von zwei bis vier stratifiziert. Die Blockgröße war nur dem zuständigen Biostatistiker bekannt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Gruppe der Biostatistiker stellte eine gesamte Randomisierungsliste sowie Listen für die einzelnen Studienzentren bereit. In der Randomisierungsliste enthalten sind die Nummer des Studienzentrums, die Patientennummer und die Behandlungsgruppe.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	Diese Studie ist eine Open-Label-Studie, daher wurde keine Verblindung der Behandlung vorgenommen.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Datensätze, die bei der Analyse der primären und sekundären Zielkriterien verwendet wurden:</u> Intention-to-Treat Population (ITT-Population): Dieser Datensatz enthält alle Patienten, die randomisiert den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob der Patient behandelt wurde. Safety Population: alle randomisierten Patienten der Studie, welche mindestens eine Infusion oder eine Teildosis der Studienmedikation erhielten. Diese Population enthielt die zwei Probanden, welche IPI als Compassionate Use bekamen, schloss jedoch die vier randomisierten, aber nicht behandelten Patienten aus. Per Protokoll Population: alle randomisierten Patienten der Safety Population, welche mindestens eine Infusion oder eine Teildosis der Studienmedikation erhielten. Diese Population schloss die Patienten aus, welche IPI als Compassionate Use erhielten. <u>Statistische Methoden:</u> Die Subjektcharakteristika und andere Basisdaten wurden pro Behandlungsgruppe mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst (für ITT-Population, Safety Population und Per-Protokoll Population). Die Exposition bezüglich der Studienmedikation wurde für die Safety Population mithilfe deskriptiver Statistiken dargestellt. <u>Primärer Endpunkt:</u> ORR (bestimmt nach RECIST und Beurteilung von Zielläsionen und Nichtzielläsionen durch de Untersucher): Fehlende Daten für ORR wurden als Nicht-Ansprechen imputiert. Ansprechen wird definiert als bestätigtes CR oder PR, Nicht-Ansprechen wird definiert als SD, OD, fehlende Daten oder unbestätigtes Ansprechen. Für ORR und für irResponse wurden pro Behandlungsgruppe 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. <u>Sekundäre Endpunkte:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• PFS: Das PFS wurde mit einer Kaplan-Meier-Kurve analysiert. Pro Behandlungsgruppe und Anfangszyklus sowie Cross-over-Zyklus wurde die mediane Zeit in Tagen (oder Monaten) und ihre 95 %-Konfidenzintervalle mit der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Fehlende Werte für PFS wurden nicht imputiert, sondern zensiert nach verschiedenen Regeln: ◦ Wenn ein Patient keine Krankheitsprogression seit dem Zeitpunkt der Randomisierung erfahren hat und am Ende der Studienperiode noch lebt, wurden die PFS-Tage als rechtszensiert zum letzten Zeitpunkt der Tumorbeurteilung am Ende der Studie angesehen. ◦ Wenn ein Patient keine Krankheitsprogression erfahren hat und die Studie aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Tod verlassen hat, wurden die PFS-Tage als rechtszensiert zum letzten Zeitpunkt der Tumorbeurteilung angesehen. ◦ Falls ein Patient keine Krankheitsprogression erfahren hat und keine Tumorbeurteilung nach der Randomisierung erhältlich war, wurden die PFS-Tage zum Tag der Randomisierung zensiert. • Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens wurde nur für Patienten, welche auf die Therapie angesprochen haben, mithilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. • Die Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst. • Die Dauer der SD wurde mit parametrischen und nichtparametrischen Ansätzen (Kaplan-Meier-Schätzer) analysiert. Im parametrischen Ansatz wurden alle Patienten mit BOR=SD zur Analyse herangezogen. • Der Zusammenhang zwischen ORR und unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit dem Immunsystem (irUE), M1-Status, Baseline LDH-Level und Baseline Karnofsky-Performance-Index wurde unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher analysiert. Die Analysen wurden für beide Behandlungsgruppen gepoolt sowie für die einzelnen Behandlungsgruppen separat gezeigt. <u>Sicherheitsanalyse:</u> • UEs: Alle durch die Behandlung hervorgerufenen UEs wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. Auch UEs, die nicht mit der Behandlung in Verbindung standen werden separat aufgelistet und möglicherweise nach einem Review der Ereignisse mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. Eine zusammenfassende Tabelle stellt alle UEs, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), UEs im Zusammenhang mit der Studienmedikation, jedes irUE, jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit dem Immunsystem (irSUE), Tod, Studienabbrüche im Zusammenhang mit UEs pro Behandlungsgruppe mit deskriptiven Statistiken dar. • Klinische Labormesswerte wurden, wenn durchführbar, zusammenfassend dargestellt. • Vitalparameter: Die Werte wurden für jede Untersuchung, sowie für die Veränderung seit dem Baseline nach Behandlungsgruppe anhand von deskriptiven Statistiken zusammengefasst. • Die abnormen Befunde der körperlichen Untersuchungen und die Werte der diagnostischen Tests wurden anhand deskriptiver Statistiken nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. • Die Daten des Karnofsky-Performance-Status wurden zusammenfas-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		send anhand absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	**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	<u>Anfangszyklus:</u> IPI: a) Randomisiert: N=40 (ITT-Population) b) Behandelt: N=39 (Safety Population) c) Analyse des primären Zielkriteriums: N=40 (ITT-Population) IPI+DTIC: a) Randomisiert: N=36 (ITT-Population) b) Behandelt: N=35 (Safety Population) c) Analyse des primären Zielkriteriums: N=36 (ITT-Population) <u>Cross-over-Zyklus:</u> a) Behandelt: N=13 b) Analyse des primären Zielkriteriums: N=13 (siehe behandelte Patienten)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Gründe für den Studienabbruch im Anfangszyklus:</u> IPI: • UEs die zum Studienabbruch führten: N=1 (2,4 %) • Verletzung des Studienprotokolls: N=0 • Krankheitsprogression: N=25 (59,5 %) • Rückzug der Einverständniserklärung: N=2 (4,8 %) • Lost to Follow-up: N=0 • Andere Gründe: N=2 (4,8 %) • Verstorben: N=1 (2,4 %) IPI + DTIC: • UEs die zum Studienabbruch führten: N=3 (8,3 %) • Verletzung des Studienprotokolls: N= 0 • Krankheitsprogression: N=15 (41,7 %) • Rückzug der Einverständniserklärung: N=0 • Lost to Follow-up: N=0 • Andere Gründe: N=1 (2,8 %) • Verstorben: N=1 (2,8 %) Die Angaben basieren auf allen Patienten der beiden Gruppen des Anfangszyklus (ITT-Population plus die beiden Patienten, die Compassionate Use erhalten haben). <u>Cross-over-Zyklus:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• UEs die zum Studienabbruch führten: N=0 • Verletzung des Studienprotokolls: N=0 • Krankheitsprogression: N=11 (84,6 %) • Rückzug der Einverständniserklärung: N=1 (7,7 %) • Lost to Follow-up: N=0 • Andere Gründe: N=1 (7,7 %) • Verstorben: N=0 Die Angaben basieren auf allen Patienten, die im Cross-over-Zyklus teilgenommen haben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiierung laut klinischem Studienbericht: 25. September 2002 Zeitpunkt des Studienendes laut klinischem Studienbericht: 18. August 2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

a: nach CONSORT 2010.

AST= Aspartat-Aminotransferase, CR= vollständiges Ansprechen (Complete Response), CTLA= zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), dL= Deziliter, DTIC= Dacarbazin, g= Gramm, HCG= humanes Choriongonadotropin, HIV= humanes Immundefizienz-Virus, IFN-alpha= Interferon alpha, IL-2= Interleukin-2, IPI= Ipilimumab, irResponse= mit dem Immunsystem im Zusammenhang stehende Response (immune-related Response), irSUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit dem Immunsystem, irUE= unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit dem Immunsystem, ITT-Population= Patienten, die einer Behandlungsoption zugeteilt wurden (Intention to Treat), i.v.= intravenös, kg= Kilogramm, L= Liter, LDH= Lactatdehydrogenase, m^2=Quadratmeter, mg= Milligramm, N= Anzahl, ORR= Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate), PD= progressive Erkrankung (Progressive Disease), PFS= progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), PR= partielles Ansprechen (Partial Response), q x d= alle x Tage, RECIST= Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), SD=stabile Erkrankung (Stable Disease), SUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TNF= Tumornekrosefaktor, u.a.= unter anderem, UE= unerwünschtes Ereignis, z.B.= zum Beispiel

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

Studie MDX010-008

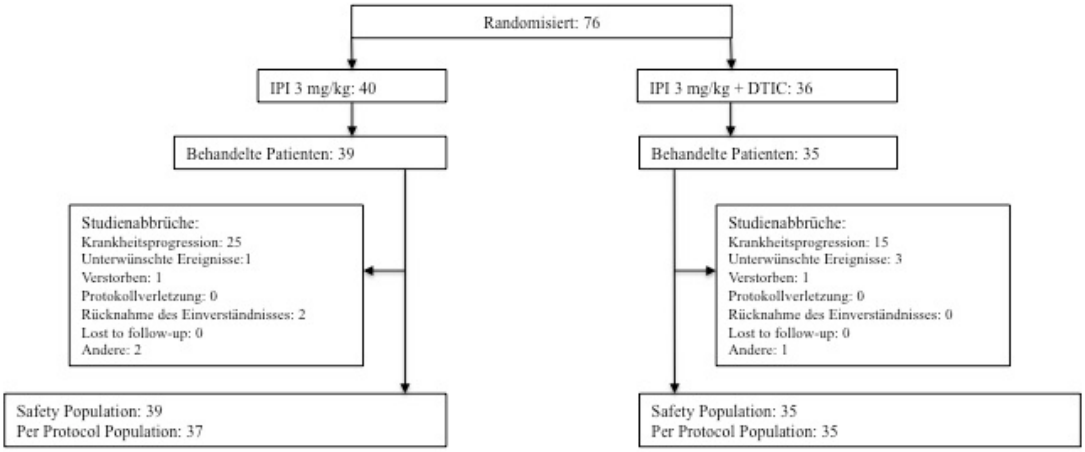


Tabelle 4-106 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für Studie MDX010-20

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich des Gesamtüberlebens von vorbehandelten Patienten mit einem Melanom im nicht resezierbaren Stadium III oder IV, die entweder mit Ipilimumab (IPI) in Kombination mit Peptidvakzin (gp100) behandelt wurden oder eine Kombination aus Placebo (Pl) und gp100 erhielten. Nachzuweisen ist, ob ein Vergleich zwischen den Interventionsgruppen IPI+gp100 vs. gp100+Pl bezüglich des Gesamtüberlebens einen Unterschied zugunsten der IPI+gp100 Gruppe zeigt.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III doppelt verblindete, 3:1:1 randomisierte, multizentrische Studie mit drei parallelen Gruppen (IPI+gp100, IPI+Pl, Pl+gp100).

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerung 1 vom 1. Juli 2004 (alle Studienzentren):
		• Änderung des primären Studienziels: objektive Ansprechrate (ORR) wird zur besten objektiven Ansprechrate (BORR)
		• das Studiendesign wird geändert in eine einstufige Patientenaufnahme statt einer zweistufigen
		• Hinzufügen einer anderen Stratifikation für eine Patientenaufnahme auf der Basis des Ausgangsstatus M1 (Unterteilung in M1a, M1b oder M1c)
		• Änderung der Randomisierung vom Verhältnis 4:1:1 zu 3:1:1 bezüglich der Therapiearme IPI mit gp100, Monotherapie IPI oder Monotherapie gp100, mit dem Ziel 450:150:150 Patienten je Gruppe einzuschließen
		• Änderung der Ausschlusskriterien
		• weitere Angaben zur Reaktion auf irUEs
		• Verdeutlichung der Abbruchkriterien bei Toxizität
		• der Abschnitt bezüglich der statistischen Methoden wurde neu geschrieben und die Größe der Stichprobe neu bewertet gemäß dem geänderten Studiendesign
		Begründung: Die relevanten Änderungen des Studiendesigns und des primären Studienziels durch Medarex sind in den Forderung der FDA (Änderungen in Ausschlusskriterien, weitere Medikation bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen, Begleitmedikation, Zeitpunkt von Diagnosemaßnahmen) begründet.
		Protokolländerung 3 vom 17. März 2006 (alle Studienzentren):
		• Änderungen Einschluss- und Ausschlusskriterien:
		  • 14 Tage Erholungsphase seit Gamma Knife Therapie erforderlich
		  • Richtwertgrenze für AST weniger stringent beim Einschluss
		  • Ausschlusskriterium Carcinoma in situ Brust oder Blase entfällt
		  • Ausschlusskriterium medikamentös behandelte endokrine Störung entfällt
		• Hinzufügen einer Maximaldosis für IPI von 400 mg. Änderung von M1-Status auf TMN und Hinzufügen von M0. Spezifikation des QLQ-C30 für das gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Assessment in der Reinduktionsphase. Streichen der ophthalmologischer Untersuchung beim Visit 1).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Modifikation des Berichtszeitraums von ernsten Zwischenfällen von 4 Wochen auf 70 Tage nach Studienmedikation. Anhang 4 (Vorgehen bei Auftreten von UEs): Änderung der weiteren Medikamentengabe, bei Auftreten von irUE, des Vorgehens bei hepatischen und endokrinen irUE. Begründung: 14 Tage seit Gamma Knife Therapie wird von den Experten als ausreichend für eine Erholung betrachtet; die Änderungen bzgl. AST sollen Patienten mit Lebermetastasen und geringen AST-Veränderungen die Studienteilnahme ermöglichen; bei Patienten mit ausreichend behandelten Karzinom in situ der Brust und Blase kann angenommen werden, dass es nicht zur Metastasierung dieser Tumore kommt und dadurch zu einer Erschwerung der Interpretation der Studienergebnisse, sodass die Aufnahme dieser Patienten gerechtfertigt erscheint; bei Patienten mit kontrollierter endokriner Dysfunktion ist nicht anzunehmen, dass IPI zu einer Verschlechterung führt, sodass diese Patienten aufgenommen werden dürfen. Da die primäre Analyse der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sich auf die Induktionsphase bezieht und nicht auf die Reinduktionsphase, wird in der Reinduktionsphase die Anzahl der Fragebögen von 4 auf 1 reduziert. Änderungen, die im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen stehen, beruhen auf neuen Erkenntnissen zum Sicherheitsprofil von IPI. Protokolländerung 5 vom 17. Oktober 2007 (alle Studienzentren): • Laborergebnisse müssen vor Beginn der Infusion von Studienmedikamenten überprüft werden; • Wenn die Ergebnisse des Zentrallabors nicht vorliegen, können die Ergebnisse des lokalen Labors genutzt werden. • Wenn signifikante Abweichungen von den Normalwerten gesehen werden, muss die Darreichung der Studienmedikamente der Behandlung und möglichen Therapie angepasst werden. Anhang 4: Erneuerung der Untersucherbroschüre um eine aktuelle Version für den Behandlungsalgorithmus bei irUE. Begründung: Anpassung an neue Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil von IPI. Protokolländerung 6 vom 15. Januar 2009 (alle Studienzentren): • Das primäre Studienziel wird geändert von bester objektiver Ansprechrate (BORR) zu Gesamtüberleben (OS) Begründung: Der primäre Endpunkt wurde aufgrund von Empfehlungen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) von BORR auf das Gesamtüberleben geändert. Die Empfehlung wurde gegeben, da während der Durchführung der Studie offensichtlich wurde, dass durch die durch IPI erwirkte Tumorantwort, die durch Stimulation des Immunsystems verzögert eintreten kann, das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt den klinischen Nutzen von IPI genauer wiedergeben kann als konventionelle Endpunkte des Tumoransprechens.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:
		• Histologisch gesicherte Diagnose eines malignen Melanoms
		• Nicht resezierbares Melanom im Stadium III oder IV
		• Mindestalter 18 Jahre
		• HLA-A2 *0201 positiv
		• Patient hat eines der folgenden Ereignisse nach mindestens einem Zyklus einer oder mehrerer Therapien mit Interleukin-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und/ oder Carboplatin:
		  • Rückfall nach einem objektivem Ansprechen (PR/ CR)
		  • Fehlendes objektives Ansprechen (PR/ CR)
		  • Unverträglichkeit
		• Eine Chemotherapie, Biochemotherapie, Bestrahlung, Immuntherapie oder ein chirurgischer Eingriff liegt mindestens 28, eine radiochirurgische Behandlung mit Gamma Knife bzw. die Erholung einer klinisch signifikanten Behandlungsunverträglichkeit liegt mindestens 14 Tage zurück (die vorige Behandlung muss zum Zeitpunkt der Darreichung der Studienmedikation vollendet sein).
		• Frauen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:
		  • Postmenopause mindestens seit einem Jahr
		  • Chirurgische Sterilisation ist durchgeführt worden
		  • Zuverlässige Kontrazeption
		  • Gebärfähige Frauen weisen einen negativen Schwangerschaftstest nach mittels Serumspiegel β-humanes Choriongonadotropin (HCG) im Rahmen des Screenings und negatives β-HCG im Urin vor der Darreichung der Studienmedikation
		• Männer, sofern sie zeugungsfähig sind, müssen einer Kontrazeption für den Mann während der Teilnahme an der Studie zustimmen
		• Lebenserwartung mindestens 4 Monate
		• Status 0 oder 1 gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
		• Laborwerte, die bei der initialen Untersuchung erfüllt sein müssen:
		  • Leukozyten: ≥ 2500/µl
		  • Neutrophile absolut: ≥ 1500/µl
		  • Thrombozyten: > 100x10^3/µl
		  • Hämatokrit (HK): ≥ 30 %
		  • Hämoglobin (Hb) ≥ 10 g/dl
		  • Kreatinin: ≤ 2 mal Obergrenze des Normalwerts
		  • Aspartat-Aminotransferase (AST): < 2 mal Obergrenze des Normalwerts, mit Ausnahme der Patienten mit Lebermetastasen (AST ≤ 5 mal die Obergrenze des Normalwerts)
		  • Bilirubin gesamt < 2 mal die Obergrenze des Normalwerts, mit Ausnahme der Patienten mit einem Gilbert Syndrom (Bilirubin gesamt < 3,0 mg/dl)
		• Negatives Screening für HIV, Hepatitis B und C; wenn positive Resultate vorliegen, die keine sichere aktive oder chronische Infektion nachweisen, kann der Betroffene für die Studie zugelassen werden nach Diskussion und Zustimmung des Medarex Medical Monitor
		
		Ausschlusskriterien
		• Weiteres Karzinom mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen kurativ behandeltes Basalzellkarzinom oder squamöses Karzinom der Haut oder oberflächliches Blasenkarzinom; ausgenommen behandeltes Karzinom in situ der Cervix, der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Brust oder Blase) • Primäres okuläres Melanom • Aktive, unbehandelte Metastasen im Zentralnervensystem (Patienten mit Hirnmetastasen, die beim Screening gefunden wurden, können nach einer angemessenen Behandlung erneut gescreent werden) • Vorangegangene Therapie mit Anti-CTLA-4 Antikörpern • Vorangegangene Therapie mit Krebsimpfstoff, eingeschlossen gp100-Peptide • Autoimmunerkrankung aktiv oder in der Vorgeschichte, mit Ausnahme Vitiligo und adäquat kontrollierte endokrine Störungen wie Hypothyreoidismus • Schwangerschaft oder Stillzeit • Überempfindlichkeit für inkomplette Freund-Adjuvans (IFA) (Montanide ISA-51) oder andere Bestandteile von Impfstoffen • Zugrundeliegender medizinischer Gesundheitszustand, der nach Meinung der Untersucher die Beobachtung der Studienmedikation risikoreich macht und die Interpretation von unerwünschten Nebenwirkungen verschleiert, wie Zustände mit häufigen Durchfällen • Begleitende Therapie mit folgenden Substanzen: Interleukin 2, Interferon oder einem weiteren Immuntherapie-Regime; zytotoxische Chemotherapie; immunsuppressive Substanzen; andere experimentelle Therapien; chronische Behandlung mit Kortikosteroiden • Unfähigkeit eine Einverständniserklärung abzugeben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 125 Zentren in folgenden Ländern: USA, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Brasilien, Niederlande, Kanada, Belgien, Südafrika, Schweiz, Argentinien, Chile, Ungarn, Australien, Luxemburg
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	IPI+gp100: IPI (3 mg/kg) als 90-minütige Infusion in Kombination mit einer gp100-Vakzinierung (s.c. Injektion mit zwei Peptidvakzinen, je 2 mg) q 3 wk für vier Behandlungen (bis Woche 12) IPI+Pl: IPI (3 mg/kg) als 90-minütige Infusion plus gp100-Placebo als s.c. Injektion q 3 wk für vier Behandlungen (Gruppe fungiert als Kontrollgruppe für den Vergleich der primären Zielgröße) gp100+Pl: gp100-Vakzinierung (s.c. Injektion mit zwei Peptidvakzinen, je 2 mg) plus IPI-Placebo als 90-minütige. Infusion q 3 wk für vier Behandlungen (Gruppe fungiert als Kontrollgruppe für den Vergleich der sekundären Zielgröße); Bei Krankheitsprogression konnten Patienten, die die Studienmedikation gut vertrugen, im Falle einer stabilen Erkrankung über ≥ 3 Monate seit Woche 12 oder nach initialem, objektiven Ansprechen (PR oder CR) während des Induktionsregimes eine oder mehrere Re-Induktionstherapien in analoger Intervention erhalten. Das Vakzin erhielten die Patienten als zwei modifizierte HLA- A*0201 beschränkte Peptide, die s.c. als eine Emulsion mit einem Freund-Adjuvans (Montanide ISA-51) injiziert wurden. 1 mg eines gp100:209-217 (210) Peptids wurde in den rechten vorderen Oberschenkel und 1 mg eines gp100:280-288 (288V) Peptids wurde in den linken vorderen Oberschenkel injiziert. Die Injektionen fanden nach der Infusion des IPI statt.
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	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von Patienten, die mit IPI+gp100 und Patienten, die mit Pl+gp100 behandelt wurden; Zeitrahmen: Ab der Randomisierung bis zum Sterbezeitpunkt; Eine Zensierung fand zum letzten bekannten Zeitpunkt statt, an dem sicher war, dass der Patient lebt. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit IPI+gp100 und Patienten, die mit IPI+Pl behandelt wurden; Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit Pl+gp100 und Patienten, die mit IPI+Pl behandelt wurden. • Verträglichkeit (UE, SUE, TAUE, TASUE, UE, die zum Studienabbruch geführt haben; • Rate des besten Gesamtansprechens (BORR) • Bestimmung der dauerhaften Ansprechrate • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Dauer bis zur Progression (TTP)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung des primären Endpunkts (siehe Item 3b): Der primäre Endpunkt wurde aufgrund von Empfehlungen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) von BORR in OS geändert. Die Empfehlung wurde gegeben, da während der Durchführung der Studie offensichtlich wurde, dass durch die durch IPI erwirkte Tumorantwort, die durch Stimulation des Immunsystems verzögert eintreten kann, das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt den klinischen Nutzen von IPI genauer wiedergeben kann als konventionelle Endpunkte des Tumoransprechens.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ursprünglich wurde hinsichtlich der Zielgröße BORR eine Fallzahl von 750 Patienten bestimmt um die Kombinationsintervention von IPI und gp100 jeweils mit den einzelnen Interventionen (jeweils kombiniert mit Placebo) zu vergleichen. Nach Änderung des primären Zielkriteriums wurde eine neue Fallzahlschätzung durchgeführt zum Vergleich von IPI+ gp100 vs. gp100 +Pl: Auf Basis einer Simulation, die die verblindeten Daten der vorliegenden Studie und Daten aus vorliegender Literatur verwendete, wurden für das Gesamtüberleben für den primären Vergleich IPI+gp100 vs. Pl+gp100 zu den Monaten 8, 12 und 24 Hazard Ratios von 1,000, 0,2017 bzw. 0,6126 angenommen. Auch auf der Simulation beruhend wurden für das mediane Überleben zu den genannten Zeitpunkten und für die Gruppen IPI+gp100 und Pl+gp100 10,8 und 8,6 Monate angenommen. Um einen Unterschied zwischen den zwei Vergleichsgruppen (IPI+gp100 vs. Pl+gp100) bezüglich des Gesamtüberlebens auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 und unter Verwendung eines Logrank-Tests zu entdecken, war eine Anzahl an Ereignissen von 385 und einer Gesamtanzahl von 500 Patienten erforderlich, um eine Aussagesicherheit von 90 % zu erreichen. Für alle drei Gruppen wurde deshalb eine Fallzahl von 481 benötigt mit der Annahme, dass sich die Ereignisse gemäß dem Randomisierungsverhältnis von 3:1:1 verteilen. Am 25. Juli 2008 wurde das Aufnahmeverfahren der Studie mit insgesamt über 650 aufgenommenen Patienten geschlossen. Den Gruppen IPI+Pl und Pl+gp100 werden zusammen 273 Patienten zugeteilt, die in einem Verhältnis von 1:1 verteilt werden. Für den Vergleich der Gruppen ergibt sich mit einer beobachteten Ereignisanzahl von 219 eine Aussagesicherheit von mindestens 80 % mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es werden keine Interimsanalysen berichtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Beim Screening erhielten alle Patienten, die die Einschlusskriterien der Studien erfüllten, zu Beginn eine Nummer zugeteilt. Für das Randomisierungsverfahren mit einem geplanten Gruppenstärkeverhältnis von 3:1:1 (IPI+gp100, IPI+Pl, gp100+Pl) wurde eine stratifizierte Randomisierungsliste unabhängig generiert. Mittels SAS Programm wurde ein zentralisiertes Randomisierungsschema unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren M-Stadium und vo-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		rangegangene Interleukin-2 Behandlung erstellt. Der SAS Code wurde von der Biostatistics group der Medarex, Inc. erstellt und mittels der SAS Prozedur PROC PLAN validiert. Von einer externen statistischen Consulting Firma wurde dieser SAS Code mit unabhängigen Ursprungswerten zur Generierung der Randomisierungsliste angewandt. Die Randomisierungsliste enthält die Blocknummer, das Baseline TNM Status, vorangegangener Behandlung mit Interleukin 2, Patientennummer und Behandlungscode.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem bei der Baselineerhebung festgestellten TNM-Status* (M0, M1a oder M1b vs. M1c) und vorangegangener Behandlung mit Interleukin 2 (ja oder nein). Die stratifizierte Randomisierungsliste wurde unabhängig vor Studienbeginn generiert mit einer Blockgröße von 20. *Klassifizierung nach Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors (T), Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Gruppenzugehörigkeit war durch das zentralisierte Randomisierungsverfahren und durch die zentrale Vergabe der Patientennummern über Computer gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Klärung, dass der Patient die Einschlusskriterien der Studie erfüllt, gab der Untersucher die am Patienten erhobenen Kriterien zur Stratifizierung an Mitarbeiter der Medarex Clinical Operation weiter. Diese gaben die spezifischen Stratifizierungs-Informationen und Untersuchungsergebnisse an die Medarex Quality Assurance Group weiter. Die Medarex Quality Assurance Group teilte die Patienten dann einer Behandlungsgruppe zu. Letztere Information zusammen mit der Patientenidentifikationsnummer wurde an die Medarex Material Management Group weitergeleitet, die die erforderlichen Medikamente an das Studienzentrum verschickte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Patienten, alle Mitarbeiter der Studienzentren, das Medarex Personal, inklusiv aber nicht limitiert auf klinische Geschäftsbereiche, Datenmanagement, Sicherheit, Biostatistik, medizinische Schreiber und den medizinischen Monitor blieben während der Studiendauer verblindet. Ausnahmen von der Verblindung waren: • Mitarbeiter der Qualitätssicherung, die die richtige Behandlung der Patienten nach Zuteilung zu den Gruppen überprüfen • Das Materialgruppenmanagement von Medarex, Inc. (um den Studienwirkstoff zu verpacken und zu verschicken) • Mitarbeiter der klinischen Forschung von Medarex, Inc. oder ihre Beauftragten werden nur zur Datenerfassung der Patienten, die sie überwachen, nicht verblindet sein • Der Apotheker an jedem Studienstandort (um die entsprechende Medikation für jeden Patienten zuzubereiten). • Die Pharmakokinetik-Abteilung von Medarex Inc. (um die Patienten-Stichproben zu analysieren) • Der externe Konzern für die statistische Beratung (um detaillierte Zusammenfassungen an das Datenüberwachungskomitee zu liefern) • Das Datenüberwachungskomitee (um die Patientensicherheit und -wirksamkeit zu überwachen) • Das Personal der Pharmakovigilanz (Auftragsforschungsinstitut)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensätze, die bei der Analyse der primären und sekundären Zielkriterien verwendet wurden: ITT Population: alle Patienten, die randomisiert den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden; Safety Population: alle Patienten, die mindestens 1 Infusion oder zumindest Teile der Studienmedikation erhielten; Da ein Patient, der gemäß der Randomisierung der IPI+gp100 -Gruppe zugeteilt wurde mit gp100+Pl behandelt wurde, wurde dieser Patient der gp100+Pl - Gruppe zugeordnet. Per-Protokoll Population: alle Patienten, die folgende Kriterien erfüllen: Diagnose eines malignen Melanoms; mindestens eine Tumorerhebung während der Studie; keine relevanten Protokollverletzungen, die vom medizinischen Monitor der Studie festgelegt wurden; Reinduktions-Population: alle Patienten, die in der Per-Protokoll Population sind und zusätzlich folgende Kriterien erfüllen: Progression nach entweder einer stabilen Erkrankung ≥ 3 Monaten (ab 12 Wochen) oder eine anfängliche Tumorantwort (CR oder PR) nach der ersten Induktionsmedikation; kein Auftreten eines Grad 3 nicht hautbezogenen immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (irUE) (mit Ausnahme einer klinisch symptomatischen Endokrinopathie, die mit angemessener Hormonersatztherapie behandelt wurde) oder kein Auftreten einer Grad 4 Toxizität in einem Organsystem, das mit der Studienmedikation zusammenhängt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse sowie die sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden für die ITT, Safety und die Per- Protokoll Populationen durchgeführt. Statistische Methoden: Primäres Zielkriterium: OS: Der Vergleich der Gruppenergebnisse von IPI+gp100 und Pl+gp100 wurde mittels stratifiziertem Logrank-Test und der Darstellung der Kaplan-Meier Überlebenskurve analysiert. Die Stratifizierungsfaktoren sind das Metastase-Stadium bei Randomisierung (M0, M1a, und M1b vs. M1c) und die vorangegangene Interleukin-2 Behandlungsstatus (ja/nein). Die Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurden mittels eines proportional Hazardmodells nach Cox geschätzt, stratifiziert nach dem Metastase-Status bei Randomisierung und der vorangegangenen Interleukin-2 Behandlung. Für die anderen Gruppenvergleiche bezüglich des Gesamtüberlebens wurden selbige Methoden angewandt. Das Gesamtüberleben wurde zusammenfassend mittels Median und dem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall unter Verwendung von Bootstrap-Methoden dargestellt. Sekundäre Zielkriterien: • Gruppenvergleiche hinsichtlich OS: siehe oben • Verträglichkeit: Die Daten der Sicherheitsanalyse wurden anhand der Safety Population durchgeführt. Alle Sicherheitsdaten wurden mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) werden gemäß Studienbericht deskriptiv erhoben zusammen mit der Information, ob das UE als schwerwiegend und/oder als therapieassoziiert einklassifiziert wurde und ob das UE zum Studienabbruch geführt hat. Zusätzlich wurden immunvermittelte, therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse bewertet und Nebenwirkungen, die durch den Wirkmechanismus (CTLA-4 Inhibition) verursacht sind. Diese wurden besonders überwacht. Richtlinien für den Umgang mit auftretenden immunvermittelten, therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen waren Bestandteil des Studienberichtes. • BORR: Zusammenfassung der Ergebnisse nach Behandlungsgruppe anhand deskriptiver Statistik; ein exaktes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall wurde innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe mithilfe der Clopper-and-Pearson-Methode konstruiert. Ein paarweiser Vergleich hinsichtlich der BORR wurde für die drei Vergleichsgruppen mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach Baseline M-Stadium bei der Randomisierung (M0, M1a, M1b vs. M1c) und vorhergehender Behandlung mit IL-2 (ja/nein) vorgenommen. • Dauer des Ansprechens, PFS, TTP u. a.: Die Schätzung der Zielkriterien erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode. Es wurde eine Zusammenfassung und Darstellung nach Behandlungsgruppe vorgenommen, wenn durchführbar. Die Dauer des Ansprechens wurde anhand aller randomisierten Patienten und in randomisierten Patienten mit einem CR und PR analysiert. Der Plot zeigte die mediane Zeit in Monaten mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet mit der Brookmeyer-Crowley-Methode. Die Dauer des Ansprechens, PFS, TPP u.a. wurden auch mittels deskriptiver Statistiken zusammen gefasst. • HRQoL: Die Scores der EORTC QLQ-C30 Fragebogen-Erhebungen bei jedem Besuch (Woche 1, 12, 24) sowie die jeweilige Veränderung im Vergleich zum Zeitpunkt Baseline (Woche 1) wurden mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Die Ergebnisse der Score-Differenzen aus den Fragebogen-Erhebungen von Woche 1 zu Woche 12 wurden mittels Kovarianz-Modell (ANCOVA) mit den Kovarianten M-Stadium (M0, M1a, und M1b vs. M1c), und vorherige Behandlung mit IL-2 (Ja vs. Nein) analysiert. In das Modell wurden Daten aller Interventionsgruppen aufgenommen. Die gemäß Studienbericht zu bestimmenden Vergleiche waren IPI+gp100 vs. Pl+gp100, IPI+gp100 vs. IPI+Pl und IPI+Pl vs. Pl+gp100. Für das vorliegende Dossier werden nur die relevanten Vergleiche IPI+Pl vs. Pl+gp100 und IPI+gp100 vs. IPI+Pl betrachtet. Fehlende Werte wurden nicht per Imputation berechnet, da die meisten Patienten, die keine Werte für Woche 12 aufwiesen auch keine Follow-up Erhebungen hatten. Für die Differenzen zu Woche 24 wurde kein Kovarianz-Modell verwendet, da von den meisten Patienten keine Daten in Woche 24 erhoben werden konnten. Die Auswertungen für den SF-36 Fragebogen unterblieben, da der EORTC QLQ-C30 wesentliche Fragen des SF-36 abdeckt und auch Erhebungen der FACIT-Fatigue Skala und der Symptom Distress Skala (SDS) abdeckt. Verträglichkeit: Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) werden gemäß Studienbericht deskriptiv erhoben zusammen mit der Information, ob das UE als schwerwiegend und/oder als therapieassoziiert einklassifiziert wurde und ob das UE zum Studienabbruch geführt hat. Zusätzlich wurden immun-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vermittelte, therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse bewertet und Nebenwirkungen, die durch den Wirkmechanismus (CTLA-4 Inhibition) verursacht sind. Diese wurden besonders überwacht. Richtlinien für den Umgang mit auftretenden immunvermittelten, therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen waren Bestandteil des Studienberichtes.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Das Gesamtüberleben wurde ebenso für Subgruppen, die durch Informationen aus den zu Beginn der Studie erstellten Dokumentationsbögen definiert wurden, mittels Median und zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall unter Verwendung von Bootstrap-Methoden dargestellt. Die Hazard Ratio und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall der drei Vergleichsgruppen wurden mittels eines unstratifizierten proportionalen Hazardmodells nach Cox mit Behandlung als einzige Kovariate berechnet. Die Subgruppen sind wie folgt definiert: • M-Stadium: M0/M1a/M1b vs. M1c • Vorangegangene Interleukin-2 Behandlung: ja, nein • Baseline Lactatdehydrogenase (LDH): ≤ ULN, > ULN • Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	IPI+gp100: a) Randomisiert: N= 403 (ITT Analyse) b) Behandelt: N= 380 (Safety Analyse) c) Analyse des primären Zielkriteriums: ITT und Safety Populationen (s.o.), N=315 (Per-Protokoll Population) IPI+Pl: a) Randomisiert: N= 137 (ITT Analyse) b) Behandelt: N= 131 (Safety Analyse) c) Analyse des primären Zielkriteriums: ITT und Safety Populationen (s.o.), N=106 (Per-Protokoll Population) Pl+gp100: a) Randomisiert: N= 136 (ITT Analyse) b) Behandelt: N= 132 (Safety Analyse) c) Analyse des primären Zielkriteriums: ITT und Safety Populationen (s.o.), N=101 (Per-Protokoll Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	IPI+gp100: • Verstorben (alle Ursachen): N= 306 (75,9 %) • Rückzug des Einverständnisses zur Studienteilnahme: N= 10 (2,5 %) • Andere Gründe: N= 3 (0,7 %) • Lost to Follow-up: N= 3 (0,7 %) • Protokollverletzungen: N= 0 • UE die zum Studienabbruch führten: N= 34 (8,9 %)* IPI+Pl: • Verstorben (alle Ursachen): N= 100 (73,0 %)

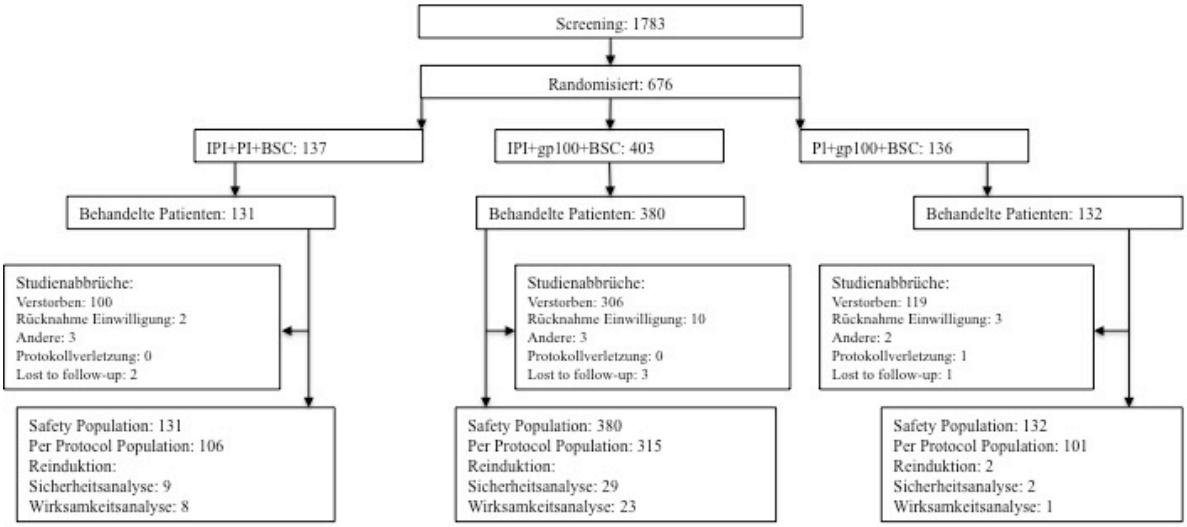
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Rückzug des Einverständnisses zur Studienteilnahme: N= 2 (1,5 %) • Andere Gründe: N= 3 (2,2 %) • Lost to Follow-up: N= 2 (1,5 %) • Protokollverletzungen: N= 0 • UE die zum Studienabbruch führten: N= 17 (13,0 %)* Pl+gp100: • Verstorben (alle Ursachen): N= 119 (87,5 %) • Rückzug des Einverständnisses zur Studienteilnahme: N= 3 (2,2 %) • Andere Gründe: N= 2 (1,5 %) • Lost to Follow-up: N= 1 (0,7 %) • Protokollverletzungen: N= 1 (0,7 %) • UE die zum Studienabbruch führten: N= 5 (3,8 %)* Die Angaben in Prozent basieren auf allen randomisierten Patienten der Gruppen. Die mit * gekennzeichneten Angaben beziehen sich auf alle behandelten Patienten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiierung laut klinischem Studienbericht: 14. September 2004 Patientenaufnahme und Randomisierung vom 27. September 2004 bis einschließlich 24. Juli 2008 Abschluss der Datenerhebung 19. Juni 2009 (Cut-Off Stichtag) Zeitpunkt des Studienendes laut klinischem Studienbericht: 7.Oktober 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.

ANCOVA= Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance), AST= Aspartat-Aminotransferase, BORR= Rate des besten Gesamtansprechens (Best Overall Response Rate), CHMP= Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use), CR= vollständiges Ansprechen (Complete Response), CTLA= zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), DCR= Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate), dl= Deziliter, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EORTC= European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FDA= Federal Drug Administration, gp100= Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), HCG= humanes Choriongonadotropin, HIV= humanes Immundefizienz-Virus, HLA= humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen), HRQoL= gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life), IL-2= Interleukin-2, Inc.= Incorporated, IFA= inkomplette Freund-Adjuvans, IPI= Ipilimumab, irUE= immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (immune-related Adverse Event), i.S.v.= im Sinne von, ITT= Intention to Treat, kg= Kilogramm, LDH= Lactatdehydrogenase, mg= Milligramm, µl= Mikroliter, N= Anzahl, ORR= objektive Ansprechrate (Objective Response Rate), OS= Gesamtüberleben (Overall Survival), PFS= progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), Pl= Placebo, PR= partielles Ansprechen (Partial Response), q x wk= alle x Wochen, SAS= Statistical Analysis System, s.c.= subkutan, SDS= Symtom Distress Skala, SF= Kurzform (Short Form), s.o.= siehe oben, SUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TASUE= schwerwiegendes therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis, TAUE= therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis, TNM= TNM Classification of Malignant Tumours, TTP= Dauer bis zur Progression (Time to Progression), UE= unerwünschtes Ereignis, ULN= obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

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

Studie MDX010-020



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Tabelle 4-107 (Anhang 4-G): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie "Ipilimumab Phase II/III"

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

Studie: Ipilimumab Phase II/III

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Geppolte Analyse der chemotherapienaiven Patienten der Studien CA184-004, CA184-022, MDX010-008 und MDX010-020	Phase II/III

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder 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:

Die Studien wurden randomisiert und die Zuteilung erfolgte verdeckt, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

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

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studien wurden verblindet für die Patienten durchgeführt, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studien wurden verblindet für den Behandler durchgeführt, allerdings wurde nur ein Arm der Studien in die Bewertung aufgenommen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

Die Daten der Studien wurden nach a-priori spezifiziertem statistischen Analyseplan berichtet, allerdings wurde nur ein Arm der Studien in die Bewertung aufgenommen.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Es wurde nur ein Arm der Studien in die Bewertung aufgenommen.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studien an sich wurden qualitativ hochwertig als doppel-blinde, randomisierte, multizentrische Studien durchgeführt. Allerdings wurden nur Patienten mit Behandlung mit Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet selektiert. Die Vergleichsgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens war eine historische Kontrolle, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _Mortalität_____

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

Die Studien wurden verblindet für den Behandler durchgeführt, allerdings wurde nur ein Arm der Studien in die Bewertung aufgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Aus-

wertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analysen der Studien basierten auf der ITT Population, allerdings wurde nur ein Arm der Studien in die Bewertung aufgenommen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Es wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Vergleichsgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens war eine historische Kontrolle, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Endpunkt: _Verträglichkeit_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studien wurden verblindet für den Behandler durchgeführt, allerdings wurde nur ein Arm der Studien in die Bewertung aufgenommen.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analysen der Studien basierten auf der Sicherheitspopulation, allerdings wurde nur ein Arm der Studien in die Bewertung aufgenommen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Es wurde nur ein Arm der Studien in die Bewertung aufgenommen

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Vergleichsgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens war eine historische Kontrolle, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Tabelle 4-108 (Anhang 4-G): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie "CA184-024"

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

Studie: ____CA184-024_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CA184-024	Studie 024

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder 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:

Die Studie wurde randomisiert und die Zuteilung erfolgte verdeckt, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

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

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde verblindet für die Patienten durchgeführt, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde verblindet für den Behandler durchgeführt, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

Die Daten der Studie wurden nach a-priori spezifiziertem statistischen Analyseplan berichtet, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Es wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde qualitativ hochwertig als doppel-blinde, randomisierte, multizentrische Studie durchgeführt. Allerdings wurden nur Patienten mit Behandlung mit DTIC als historischer Vergleich zu Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet selektiert, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _Mortalität_____

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde verblindet für den Behandler durchgeführt, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Pati-

entenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analysen der Studie basierten auf der ITT Population, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Es wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem wurden nur Patienten mit Behandlung mit DTIC als historischer Vergleich zu Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet selektiert, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Endpunkt: _Verträglichkeit_____

13. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studien wurden verblindet für den Behandler durchgeführt, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analysen der Studie basierten auf der Sicherheitspopulation, allerdings wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen.

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Es wurde nur ein Arm der Studie in die Bewertung aufgenommen

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem wurden nur Patienten mit Behandlung mit DTIC als historischer Vergleich zu Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet selektiert, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Tabelle 4-109 (Anhang 4-G): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie "CA187-332"

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

Studie: CA184-332

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CA184-332	Studie 332

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde als einarmige Beobachtungsstudie zur Untersuchung von Ipilimumab durchgeführt.

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind

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

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

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

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

Die Studie wurde einarmig durchgeführt, ein Vergleich wurde gegen eine historische Kontrolle (Studie 024) durchgeführt. Unterschiede in den Patientengruppen wurden durch eine Propensity Score Analyse adjustiert.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

Die Daten der Studien wurden nach a-priori spezifiziertem statistischen Analyseplan berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Die Studie war ein Beobachtungsstudie mit einem Studienarm. Der Vergleich mit der ZVT erfolgte über einen historischen Vergleich.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine Beobachtungsstudie mit einem Ipilimumab-Studienarm. Der Vergleich zu DTIC erfolgte über einen historischen Vergleich aus der Studie 024, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _Mortalität_____

17. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn

die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde als Beobachtungsstudie einarmig durchgeführt.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analysen der Studien basierten auf der ITT Population.

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Die Studie wurde als einarmige Beobachtungsstudie durchgeführt.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Vergleichsgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens war eine historische Kontrolle, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Endpunkt: _Verträglichkeit_____

Es lagen keine Daten zur Verträglichkeit vor.

21. 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

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit

„hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-110 (Anhang 4-G): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie "CA187-338"

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

Studie: CA184-338

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CA184-338	Studie 338

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde als einarmige Beobachtungsstudie zur Untersuchung von Ipilimumab durchgeführt.

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:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind

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

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

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

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

Die Studie wurde einarmig durchgeführt, ein Vergleich wurde gegen eine historische Kontrolle (Studie 024) durchgeführt. Unterschiede in den Patientengruppen wurden durch eine Propensity Score Analyse adjustiert.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

Die Daten der Studien wurden nach a-priori spezifiziertem statistischen Analyseplan berichtet.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Die Studie war ein Beobachtungsstudie mit einem Studienarm. Der Vergleich mit der ZVT erfolgte über einen historischen Vergleich.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war eine Beobachtungsstudie mit einem Ipilimumab-Studienarm. Der Vergleich zu DTIC erfolgte über einen historischen Vergleich aus der Studie 024, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _Mortalität_____

25. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn

die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde als Beobachtungsstudie einarmig durchgeführt.

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analysen der Studien basierten auf der ITT Population.

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

28. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Die Studie wurde als einarmige Beobachtungsstudie durchgeführt.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Vergleichsgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens war eine historische Kontrolle, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Endpunkt: _Verträglichkeit_____

Es lagen keine Daten zur Verträglichkeit vor.

29. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde als Beobachtungsstudie einarmig durchgeführt.

30. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.

31. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

32. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☒ **nein**

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

Die Erhebung der Verträglichkeit wurde in dieser Beobachtungsstudie retrospektiv durchgeführt. Auch ist der Standard der Datenerhebung als geringer einzustufen als in klinischen Studien. Durch die retrospektive Erhebung kann von einer Unterschätzung der wahren Anzahl Patienten mit Ereignis ausgegangen werden.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Verträglichkeit wurde in dieser Beobachtungsstudie retrospektiv durchgeführt. Auch ist der Standard der Datenerhebung als geringer einzustufen als in klinischen Studien. Durch die retrospektive Erhebung kann von einer Unterschätzung der wahren Anzahl Patienten mit Ereignis ausgegangen werden.
Auf Studienebene lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Vergleichsgruppe für die Bewertung des Zusatznutzens war eine historische Kontrolle, so dass für die Nutzenherleitung davon ausgegangen werden muss, dass ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.