

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 N

*Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen
Pleuramesothelioms bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	60
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-743.....	80
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT.....	80

4.3.1.3.1.2	Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso	94
4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	102
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Lebensqualität	108
4.3.1.3.1.5	Endpunkt Verträglichkeit	117
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – CA209-743.....	127
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	136
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso	138
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	140
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für Endpunkte Lebensqualität	142
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit.....	147
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	148
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	148
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	148
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	149
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	149
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	150
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	150
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	153
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	153
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	153
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	154
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	155
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	156
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	156
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	157
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	157
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	157
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	158
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	159
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	159
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	160
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	169
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	169

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	169
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	169
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	170
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	170
4.6	Referenzliste.....	171
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		176
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		180
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		183
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		184
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		189
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		215

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-743.....	17
Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	25
Tabelle 4-4: Trennpunkte der Subgruppenanalysen.....	50
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-16: Dosislevel für Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin.....	76
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	83
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-21: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-743	84
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-743	87

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-7439	89
Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-743	92
Tabelle 4-25: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-743	93
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso	94
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso) in CA209-743	95
Tabelle 4-28: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Meso-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-743	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso) aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm.....	98
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso) aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm	101
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	102
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS in CA209-743.....	103
Tabelle 4-33: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-743	103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.....	106
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität.....	108
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in CA209-743	109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert).....	110
Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm (Index-Wert)	113
Tabelle 4-39: Zusatzanalyse zum Endpunkt Lebensqualität: Ergebnisse für generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 0,08 Einheiten	115
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)	117
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-743.....	119
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-743 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE .	121

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-743 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE	123
Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) aus CA209-743 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	124
Tabelle 4-45 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	129
Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CA209-743 und alle Effektmodifikatoren.....	133
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-743..	136
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß LCSS-Meso aus CA209-743.....	138
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-743.....	140
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS-Meso aus CA209-743.....	142
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso aus CA209-743	144
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-743 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.....	147
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	150
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	150
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	151
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	152
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	154
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	154
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	155
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	157
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	158
Tabelle 4-64: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-743.....	161

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 169

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-743 189

Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-743..... 216

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 2: Design der Studie CA209-743	74
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-743	88
Abbildung 4: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-743	90
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	93
Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf zum Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso - Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-743	100
Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-743	107
Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso - Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems aus CA209-743	112

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
AD	Absolute Differenz (der medianen Überlebenszeit)
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event(s) of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASBI	Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome (Average Symptom Burden Index)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BICR	Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review)
BID	2-mal täglich
BMS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating tumor DNA
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICF	Einwilligungserklärung (Informed Consent Form)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IHC	Immunhistochemie
imUE	Immunvermittelte UE
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRT	Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology)
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Recognition System
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LCSS-Meso	Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
mm	Millimeter

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
m-RECIST	Modified RECIST
MTC	Mixed Treatment Comparison
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
n.d.	Nicht durchgeführt
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NCI	National Cancer Institute
OESI	Weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PD-L2	Programmed Death Ligand-2
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
select UE	Spezifische(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)

Abkürzung	Bedeutung
TMB	Tumormutationslast (Tumor Mutational Burden)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTOR	Zeit bis zum Ansprechen (Time To Overall Response)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UK	Vereinigtes Königreich
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	White Blood Cell
WHO	World Health Organization
WOCBP	Women of Childbearing Potential
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.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms (MPM) bei Erwachsenen, mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT?

Der G-BA definierte folgende ZVT für Nivolumab + Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM bei Erwachsenen: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [1].

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Die Fragestellung wird durch die Zulassungsstudie CA209-743 beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde. In dieser RCT wurde Nivolumab + Ipilimumab direkt mit einer Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) verglichen.

Laut G-BA Beratungsgespräch werden im Rahmen einer klinischen Studie unter anderem die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin sowie Pemetrexed + Carboplatin als geeignete Komparatoren erachtet. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren [1]. Der G-BA erachtet weiterhin das Regime Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeigneten Komparator [1]. Die Evidenz für eine Bevacizumab-basierte Dreifachtherapie im Anwendungsgebiet ist allerdings weiterhin limitiert, zudem müssen die Patienten für eine Therapie mit Bevacizumab infrage kommen [2-4]. In der Gesamtsicht stellt der Vergleichsarm der RCT CA209-743 eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT dar, da der G-BA Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als geeignete Komparatoren bezeichnet [1], die gängigen Leitlinien diese Regime empfehlen [2-5] und die EMA im hier relevanten Zulassungsverfahren den Vergleichsarm der Studie CA209-743 als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet und somit als adäquat bewertet hat [6].

Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie
Intervention	Nivolumab + Ipilimumab gemäß deutschem Zulassungsstatus ⁽¹⁾
Vergleichstherapie	„Therapie nach Maßgabe des Arztes“
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; MPM = malignes Pleuramesotheliom; RCT = randomisierte kontrollierte Studie	
(1) siehe hierzu auch Erläuterungen zu diesem Kriterium im Abschnitt 4.2.2.	

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen sowie zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [7].

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s. o.) erfolgte die Klassifizierung der

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [7].

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der ZVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie je nach Verfügbarkeit in der eingeschlossenen RCT herangezogen:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß Lung Cancer Symptom Scale – Mesothelioma adaption (LCSS-Meso): Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome, Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Schmerz
 - Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso: Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität
- **Verträglichkeit**
 - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad ≥ 3 , Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Da nur eine verwertbare Studie vorlag, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie („Therapie nach Maßgabe des Arztes“, in der Studie CA209-743 umgesetzt als Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-743 nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 4-2 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab basierend auf beträchtlichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, erheblichen (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso) bzw. beträchtlichen Vorteilen bei der Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) sowie beträchtlichen Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß LCSS-Meso).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-743

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,74 (0,61; 0,89) p = 0,002 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 18,07 vs. 14,09 Überlebensrate nach 21 Monaten: 44,51 vs. 34,81	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
<i>Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei 5 Skalen ⁽¹⁾ :	<ul style="list-style-type: none"> • Appetitlosigkeit: HR = 0,565 (0,391; 0,817); p = 0,0024, • Fatigue: HR = 0,538 (0,391; 0,742); p = 0,0002, • Husten: HR = 0,611 (0,401; 0,933); p = 0,0224, • Schmerz: HR = 0,613 (0,415; 0,903); p = 0,0133, • Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome: 0,577 (0,389; 0,856); p = 0,0063 	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab:	<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-VAS: HR = 0,665 (0,516; 0,857), p = 0,0016 	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verbesserung der Lebensqualität		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei allen 4 Skalen:		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<ul style="list-style-type: none"> Symptombelastung: HR = 0,616 (0,429; 0,884); p = 0,0085 Aktivitätsbeeinträchtigung: HR = 0,592 (0,415; 0,844); p = 0,0038 allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: HR = 0,621 (0,441; 0,875); p = 0,0064 Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: HR = 0,640 (0,444; 0,921); p = 0,0163 		
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliches UE	HR = 0,869 (0,736; 1,025) p = 0,1009	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE Grad \geq 3	HR = 0,907 (0,718; 1,147) p = 0,4178	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,744 (1,312; 2,319) p = 0,0001	Schaden: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,986 (0,687; 1,413) p = 0,9345	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala		
(1) Für die Skala Dyspnoe zeigte sich in dieser Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.		

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

▪ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab beim Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie (p = 0,002) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,74 (95 %-KI: 0,61; 0,89). Diese HR bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + Ipilimumab um 26 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + Ipilimumab mit 18,07 Monaten (95 %-KI: 16,82; 21,45) um 3,98 Monate länger als unter Chemotherapie (14,09 Monate (95 %-KI: 12,45; 16,23)). Auch bei den Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten zeigten sich numerische Vorteile. Die Überlebensrate bspw. zum spätesten Auswertungszeitpunkt nach

21 Monaten war unter Nivolumab + Ipilimumab (44,51 % (95 %-KI: 38,73; 50,12)) um rund 28 % höher als unter Chemotherapie (34,81 % (95 %-KI: 29,28, 40,39)).

Ausgehend von den Vorteilen beim Gesamtüberleben eröffnet Nivolumab + Ipilimumab die Chance auf Langzeitüberleben.

- Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen (krankheitsbedingte Symptome Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Schmerz, Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS-Meso) bzw. einen beträchtlichen Zusatznutzen (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) von Nivolumab + Ipilimumab bei der Morbidität

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome des LCSS-Meso um 15 Millimeter (mm) zeigte sich für fünf der sechs Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie:

- Appetitlosigkeit: 0,565 (95 %-KI: 0,391; 0,817); p = 0,0024,
- Fatigue: 0,538 (95 %-KI: 0,391; 0,742); p = 0,0002,
- Husten: 0,611 (95 %-KI: 0,401; 0,933); p = 0,0224,
- Schmerz: 0,613 (95 %-KI: 0,415; 0,903); p = 0,0133,
- Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome:
0,577 (95 %-KI: 0,389; 0,856); p = 0,0063

Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 39 % bis 46 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 13,04 bis 18,92 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS um 7 mm zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,665 (95 %-KI: 0,516; 0,857); p = 0,0016. Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 34 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 6,21 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

Die krankheitsbedingten Symptome Appetitlosigkeit (bzw. in der Folge Gewichtsverlust), Fatigue, Husten und Schmerz werden als schwerwiegend eingestuft, da diese, laut

Leitlinien [2, 5, 8, 9] charakteristische Symptome für das Mesotheliom darstellen. Weil die Ausgangssituation der Patienten durch diese Symptome geprägt ist, wird auch der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als schwerwiegend eingestuft.

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems)

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) zeigte sich für alle vier Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie:

- Symptombelastung: 0,616 (95 %-KI: 0,429; 0,884); p = 0,0085
- Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,592 (95 %-KI: 0,415; 0,844); p = 0,0038
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,621 (95 %-KI: 0,441; 0,875); p = 0,0064
- Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: 0,640 (95 %-KI: 0,444; 0,921); p = 0,0163

Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 36 % bis 41 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab für die Skalen Symptombelastung und Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems um 13,60 Monate und für die Skalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 17,67 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

- Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Nivolumab + Ipilimumab mit Ausmaß beträchtlich bei SUE

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Chemotherapie (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,869 (95 %-KI: 0,736; 1,025); p = 0,1009 bzw. 0,907 (95 %-KI: 0,718; 1,147); p = 0,4178 bzw. 0,986 (95 %-KI: 0,687; 1,413); p = 0,9345). Für diese Analyse

zeigte sich für schwerwiegende UE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR = 1,744 (95 %-KI: 1,312; 2,319); p = 0,0001).

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale, welche keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens haben. Es lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation der Studie CA209-743 für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung des Schadens bei SUE neben der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung: Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE zeigte sich in der Studie CA209-743 für jegliches UE, UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei der Morbidität und Lebensqualität zeigte sich für die meisten der in der Studie CA209-743 untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie. Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

In der Gesamtschau wird der Nachteil bei der Verträglichkeit zwar als relevant für die Patienten betrachtet, rechtfertigt jedoch im Vergleich zu den beträchtlichen bzw. erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei schwerwiegenden Symptomen und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie beim Gesundheitszustand keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab insgesamt mit dem Ausmaß „**beträchtlich**“ eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist „**Hinweis**“ aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-743 mit dem direkten Vergleich vs. ZVT (siehe Abschnitt 4.4.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei der Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM bei Erwachsenen, da es sich gegenüber der ZVT („Therapie nach Maßgabe des Arztes“, vorliegend umgesetzt als Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) insgesamt um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verbesserung des Gesundheitszustands durch Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms (MPM) bei Erwachsenen, mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab) gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT?

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Der G-BA definierte folgende ZVT für Nivolumab + Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM bei Erwachsenen: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [1].

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Die Fragestellung wird durch die Zulassungsstudie CA209-743 beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde. In dieser RCT wurde Nivolumab + Ipilimumab direkt mit einer Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) verglichen.

Laut G-BA Beratungsgespräch werden im Rahmen einer klinischen Studie unter anderem die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin sowie Pemetrexed + Carboplatin als geeignete Komparatoren erachtet. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren [1]. Der G-BA erachtet weiterhin das Regime Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeigneten Komparator [1]. Die Evidenz für eine Bevacizumab-basierte Dreifachtherapie im Anwendungsgebiet ist allerdings weiterhin limitiert, zudem müssen die Patienten für eine Therapie mit Bevacizumab infrage kommen [2-4]. In der Gesamtsicht stellt der Vergleichsarm der RCT CA209-743 eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT dar, da der G-BA Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als geeignete Komparatoren bezeichnet [1], die gängigen Leitlinien diese Regime empfehlen [2-5] und die EMA im hier relevanten Zulassungsverfahren den Vergleichsarm der Studie CA209-743 als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet und somit als adäquat bewertet hat [6].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen RCT zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung mittels eines direkten Vergleichs mit der ZVT geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag [7].

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivolumab [10] erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit nicht-resezierbarem MPM, die eine Erstlinientherapie beginnen.

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab [10] wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention eine intravenöse Infusion von 360 mg Nivolumab, die alle 3 Wochen verabreicht wird, in Kombination mit einer intravenösen Infusion von Ipilimumab von 1 mg/kg Körpergewicht, die alle 6 Wochen verabreicht wird, untersuchen.

Des Weiteren wurden auch Studien berücksichtigt, in denen abweichend von der Dosierungsempfehlung der aktuellen Fachinformation Nivolumab körperlsgewichts-abhängig dosiert wurde (3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht intravenös (i.v.) alle zwei Wochen). Dieses Dosierungsschema entspricht der Dosierung von Nivolumab in der Studie CA209-743, der Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet [11].

Im Rahmen des hier relevanten Zulassungsverfahrens für die Indikation MPM wurde durch die EMA die alternative körperlsgewichts-unabhängige Dosierung von Nivolumab im Vergleich zur körperlsgewichts-abhängigen Dosierung in der Studie CA209-743 geprüft. Die Behörde stellte fest, dass die vorgelegten Daten ein vergleichbares Nutzen-/Risikoverhältnis der körperlsgewichts-abhängigen und -unabhängigen Dosierung erwarten lassen. Wie auch schon zuvor bei allen anderen zugelassenen Indikationen wurde folglich die körperlsgewichts-unabhängige Dosierung abschließend genehmigt [6].

Im vorliegenden Dossier werden daher sowohl Studien mit einer körperlsgewichts-abhängigen Dosierung von Nivolumab, wie in der Studie CA209-743, als auch Studien mit einer körperlsgewichts-unabhängigen Dosierung von Nivolumab gemäß Fachinformation berücksichtigt.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT [1] wurde eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als für den Einschluss relevante Vergleichstherapie definiert. Diesbezüglich werden laut G-BA unter anderem die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin sowie Pemetrexed + Carboplatin als geeignete Komparatoren in einer klinischen Studie erachtet [1].

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Endpunkte

Das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2) in den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

Es wurden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer im Anwendungsgebiet in Abhängigkeit des Auftretens der Überlebensereignisse bestimmt wird.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem MPM in Erstlinientherapie
Intervention	Nivolumab + Ipilimumab gemäß deutschem Zulassungsstatus ⁽¹⁾
Vergleichstherapie	„Therapie nach Maßgabe des Arztes“
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; MPM = malignes Pleuramesotheliom	
(1) siehe hierzu auch Erläuterungen zu diesem Kriterium im Abschnitt 4.2.2.	

Die Ausschlusskriterien waren als Gegenteil des jeweiligen Einschlusskriteriums definiert. Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Datenquelle nicht erfüllt) ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die Suche wurde am 20.04.2021 bzw. 21.04.2021 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<https://ovidsp.dc2.ovid.com>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (<https://www.cochranelibrary.com>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung und ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung aller Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken am 20.04.2021 bzw. 22.04.2021 durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- ICTRP Search Portal (<http://ictrptest.azurewebsites.net/>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Im Rahmen dieser Suche wurden für die drei erstgenannten Datenbanken abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Für die beiden letztgenannten Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die detaillierten Suchstrategien für clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die ergänzende Suche zu Studienmethodik und –ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (NCT-Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in den Anhängen 4-C oder 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X7) identifiziert (nur Abschnitt 4.2.3.2) und in einem weiteren Schritt manuell nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe

4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß oben stehender Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR), im Verfahren nach § 35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse bzw. Publikationen der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) wurden zunächst für die Bewertung auf Studienebene (A) Informationen bewertet zu

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Falls bereits die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (A) als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention to treat-(ITT-)Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte.

Bei Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des

Verzerrungspotenzials als „hoch“ diene vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen [7]:

- *Hohe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s. o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [7].

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT im Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart. Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

Für Patienten mit nicht-resezierbarem MPM sind verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Durch diese können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflusst werden (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Neben diesen prognostisch relevanten Faktoren spielen ggf. weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften eine Rolle, von denen allgemein bekannt ist oder vermutet wird, dass sie das Ergebnis einer Therapie beeinflussen könnten. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in der relevanten Studie beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region/Land
- Tumorphistologie
- Krankheitsstadium
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
- Raucherstatus
- Zeit zwischen Initialdiagnose und Randomisierung

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der ZVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso

- Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome
- Appetitlosigkeit
- Fatigue
- Husten
- Dyspnoe
- Schmerz
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- **Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso
 - Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems
 - Symptombelastung
 - Aktivitätsbeeinträchtigung
 - Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität
- **Verträglichkeit**
 - Jegliches UE
 - UE Grad ≥ 3
 - SUE
 - Therapieabbruch wegen UE

Zusätzlich werden im Dossier Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse (AESI) und zu UE auf Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)/Preferred Term-(PT-)Ebene sowie als Zusatzanalysen Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival, PFS), zum Ansprechen und zur generischen Lebensqualität gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) Index-Wert (utility score) dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, bei denen die Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel [12, 13].

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Zusätzlich zum medianen Überleben und den Hazard Ratios werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (bspw. 1-Jahres-Überlebensrate).

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegen die patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und sind daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität

Krankheitsbedingte Symptome – LCSS-Meso

Patientenrelevanz

Die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Morbidität wurde in der eingeschlossenen Studie anhand folgender Symptome beurteilt: Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Schmerz sowie dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome als Summen-Score der fünf Symptomskalen.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Symptomskalen des LCSS-Meso. Beim LCSS-Meso handelt es sich um ein validiertes Instrument [14, 15].

Der LCSS-Meso wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen bezüglich der Studie CA209-743 finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Gesundheitszustand – EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einem Summen-Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; utility score) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands.

Der EQ-5D gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und der Einsatz dieses generischen Instruments ist in Verbindung mit einem spezifischen Instrument wie dem LCSS-Meso prinzipiell wünschenswert [16]. Der EQ-5D gilt als geeignet zum Einsatz bei Patienten mit Krebserkrankungen [17] und wurde bereits bei mehreren Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendet [18]. Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert [19].

Bei der EQ-5D-VAS beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.

Die EQ-5D-VAS wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen bezüglich der Studie CA209-743 finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LCSS-Meso

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-743 anhand folgender Endpunkte beurteilt: Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems als Summen-Score.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Lebensqualitätsitems des LCSS-Meso. Beim LCSS-Meso handelt es sich um ein validiertes Instrument [14, 15].

Der LCSS-Meso ist ein geeignetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Neben der Erfassung der physischen und funktionellen Dimensionen der Lebensqualität bildet der LCSS zusätzlich das mehrdimensionale Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine einzelne Frage ab [14, 15]. Diese wird durch die Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS) von sehr hoch (100) bis sehr niedrig (0) eingeschätzt. Aus Sicht von Bristol-Myers Squibb (BMS) handelt es sich beim LCSS-Meso um ein geeignetes und validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einem Pleuramesotheliom. BMS nimmt zur Kenntnis, dass der G-BA der Auffassung ist, dass der LCSS das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht umfänglich erfasse.

Der LCSS wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen bezüglich der Studie CA209-743 finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie. Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.

Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3 , zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE („UE-Hauptkategorien“). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Therapieabbruch als Abbruch mindestens eines Wirkstoffs definiert (primäre Definition). Die Analysen erfolgten auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigen. Nur für Therapieabbruch wegen UE auf SOC/PT-Ebene werden entsprechend der aktuell gültigen Dossievorlage Inzidenzen dargestellt.

Bei den UE mit Grad ≥ 3 wurde jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3, 4 oder 5 berücksichtigt.

Die Auswertung erfolgte ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, d. h. die Analysen der UE wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde konservativ vorgegangen. In der Studie CA209-743 wurden nur solche Preferred Terms (PT) aus der Kategorie der primären Systemorganklasse (SOC) „*NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)*“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung des MPM zuzuordnen sind, von der Analyse

ausgeschlossen (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1). Dies gilt in Abgrenzung zu Neoplasien insbesondere für die vom Prüfarzt als Metastasen dokumentierten Ereignisse, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit dem MPM zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht findet sich in der Tabelle mit Beschreibung der Operationalisierung der UE (Tabelle 4-40).

Weiterhin dargestellt werden UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI): spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) sowie weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest, OESI) sowie UE auf SOC/PT-Ebene.

UE-Hauptkategorien

Dargestellt werden Ergebnisse zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3 , zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Die Analysen erfolgten auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis.

UE von besonderem Interesse (AESI): imUE, spezifische UE (select UE) sowie weitere UE von besonderem Interesse (OESI)

Immunonkologika können aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen (imUE) hervorrufen. Diese UE gelten als spezifisch für Nivolumab und Ipilimumab und sind somit hoch verzerrt zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Das mögliche Auftreten von imUE wurde in der Studie besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit imUE waren Bestandteil des Studienprotokolls [20] und sind Bestandteil der Fachinformation [10].

Die Identifizierung der UE von spezifischem klinischem Interesse erfolgte anhand von vier Leitprinzipien:

1. UE, die sich in Art, Häufigkeit oder Schwere von UE unterscheiden können, die von Nicht-Immuntherapien verursacht werden
2. UE, die zu ihrer Behandlung einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) bedürfen
3. UE, bei denen frühzeitige Erkennung und Behandlung eine schwere Toxizität abschwächen können
4. UE, für welche mehrfache Ereignisbezeichnungen zu benutzen sind, um eine einzelne UE-Art zu beschreiben, und die somit die Zusammenfassung verschiedener Bezeichnungen zur vollständigen Charakterisierung notwendig machen können

Basierend auf diesen Prinzipien und auf Erfahrungen aus Studien mit Nivolumab sowie Ipilimumab wurden folgende UE-Kategorien als *imUE* definiert: Nebenniereninsuffizienz, Diabetes Mellitus, Diarrhö/Kolitis, Hepatitis, Überempfindlichkeit, Hyperthyreose, Hypophysitis, Hypothyreose/Thyroiditis, Nephritis und Nierenfunktionsstörung, Pneumonitis,

Ausschlag, Thyroiditis. Dabei wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines imUE eine immunmodulatorische Therapie erhielten (zur Auflistung der zu jedem imUE zugehörigen MedDRA Preferred Terms siehe separater Anhang 4-G).

Des Weiteren wurden folgende UE-Kategorien als *spezifische UE (select UE)* definiert: endokrine UE, gastrointestinale UE, hepatische UE, Hypersensitivität/Infusionsreaktionen, pulmonale UE, UE der Nieren und UE der Haut (zur Auflistung der zu jedem spezifischen UE zugehörigen MedDRA Preferred Terms separater Anhang 4-G). Die spezifischen UE (select UE) sind eine Auswahl an SOCs und PTs, die zu den typischen immunvermittelten UE gehören, und bei denen die Behandlung der UE mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste.

Darüber hinaus wurden folgende UE-Kategorien als *weitere UE von besonderem Interesse (OESI)* definiert: Demyelinisierung, Enzephalitis, Graft-versus-Host-Erkrankung, Guillain-Barré-Syndrom, myasthenisches Syndrom, Myokarditis, Myositis, Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Uveitis (zur Auflistung der zu jedem OESI zugehörigen MedDRA Preferred Terms separater Anhang 4-G).

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu imUE, zu spezifischen UE sowie zu OESI erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3 sowie zu SUE jeweils auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis. Die Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

UE auf SOC/PT-Ebene (System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT))

Auf SOC/PT-Ebene werden für jegliche UE, für UE Grad ≥ 3 sowie für SUE die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis aller erfassten UE (inkl. Progress) gemäß den Anforderungen der Dossievorlage im separaten Anhang 4-G dargestellt. Für Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition) werden Inzidenzen auf SOC/PT-Ebene im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in der eingeschlossenen Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Endpunkte

Mortalität sowie Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein zweiseitiger log-rank-Test verwendet. Hazard Ratios (HR) und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung

des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die absolute Differenz der medianen Überlebenszeit (AD) in Monaten ist Verum minus Komparator.

Bei den unerwünschten Ereignissen wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung herangezogen. Die Verwendung von zeitadjustierten Analysen war aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten in den Therapieregimen (Abschnitt 4.3.1.2.1) notwendig. Die Beobachtungszeit (Behandlungsdauer plus Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen) war im Verum-Arm länger als im Komparator-Arm. Die Behandlungsdauer und damit verbunden auch die Beobachtungszeit für UE waren größtenteils durch den Abbruch der Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression bedingt. Somit würde das wirksamere Medikament ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten für UE benachteiligt werden.

Für die UE-Hauptkategorien (jegliche UE, UE Grad ≥ 3 , SUE und Therapieabbruch wegen UE) wurden zusätzlich zur tabellarischen Darstellung Kaplan-Meier-Kurven präsentiert. Die Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G dargestellt. Bei den Einzel-UE auf SOC/PT-Ebene sowie den UE von besonderem Interesse (AESI) wurde aufgrund der deutlich kleineren Anzahl an Ereignissen und der daraus folgenden schwierigen Interpretierbarkeit ausschließlich eine tabellarische Darstellung gewählt.

Kontinuierliche (metrische) Endpunkte

Krankheitsbedingte Symptome (LCSS-Meso), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS-Meso)

Für die Skalen des LCSS-Meso und für die EQ-5D-VAS liegen validierte Responsekriterien im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference (MID) vor. Für diese Endpunkte wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die MID als Hauptanalyse durchgeführt, da sie eine Messinstrument-spezifische Bewertung der klinischen Relevanz ermöglicht. Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist bei dem hier betrachteten Therapieprinzip der Immunonkologie die relevante Analyse, um die langfristigen Effekte der Therapie auf die Morbidität und Lebensqualität abschätzen zu können.

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die MID werden die mediane Zeit bis zum Ereignis über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet sowie das Hazard Ratio inklusive 95 %-KI mittels Cox-Modell mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate.

Die dauerhafte Verschlechterung ist definiert als Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle. Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurden konservativ als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert. Konkret bedeutet das Vorliegen einer dauerhaften

Verschlechterung somit, dass nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle in allen weiteren Folgerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden ist oder in allen weiteren Folgerhebungen keine Daten mehr vorliegen. Bei den für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Responderanalysen lag der Anteil der Patienten, die aufgrund einer in 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Erhebungen anhaltenden Verschlechterung ein Ereignis hatten, je nach Skala, zwischen 60,2 % und 80,8 % (Krankheitsbedingte Symptome (LCSS-Meso), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS-Meso); siehe separater Anhang 4-G). Der Anteil an Patienten, die aufgrund fehlender Rückläufe eine Verschlechterung an nur einem Zeitpunkt mit anschließenden fehlenden Erhebungen erfuhren, lag nur zwischen 1,2 % und 5,8 % (Krankheitsbedingte Symptome (LCSS-Meso), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS-Meso); siehe separater Anhang 4-G). Die Analyse der dauerhaften Verschlechterung ist somit geeignet für die Nutzenbewertung.

Der LCSS-Meso ist momentan das einzige auf MPM zugeschnittene Messinstrument zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MPM [18]. Er basiert auf dem für Lungenkrebs anerkanntem LCSS. Für die Skalen des LCSS liegt ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 10 mm bzw. 15 mm vor [21-24]. Für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, der die Summe der 3 Lebensqualitätsitems darstellt, wurde die 3-fache MID (30 mm bzw. 45 mm) verwendet. Die MID von 10 mm war von BMS präspezifiziert worden. Daher wäre die MID von 10 mm die zu bevorzugende MID. Aufgrund der Einschätzung des G-BA in bisherigen frühen Nutzenbewertungen mit dem LCSS [25, 26] wurde jedoch die MID von 15 mm für die Hauptanalyse verwendet und eine Sensitivitätsanalyse mit der MID von 10 mm durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Für die EQ-5D-VAS liegt ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 7 mm (unterer Grenzwert) bis 10 mm (oberer Grenzwert) vor [27]. Die MID von 7 mm war von BMS präspezifiziert worden und wurde daher für die Hauptanalyse verwendet. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen mit der MID von 10 mm durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Analysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite finden sich im separaten Anhang 4-G. Zudem wurden für die Hauptanalysen Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mit zugehörigen 95 %-KI mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Bezüglich der Studie CA209-743 finden sich weitere Erläuterungen zur Methodik der Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

(gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegt nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vor (RCT CA209-743). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters der unten beschriebenen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen nicht dargestellt.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

PFS wird von BMS als relevante zusätzliche Analyse zum Gesamtüberleben (OS) angesehen.

Das Gesamtüberleben (OS) ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in onkologischen Studien (insbesondere in fortgeschrittenen Stadien), jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Cross-over und von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist Progressionsfreies Überleben (PFS) ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die European Medicines Agency (EMA) benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS).

Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.“ [12, 13].

Für PFS werden alle Beurteilungen des Tumorstatus, einschließlich derjenigen nach der Folgetherapie der Patienten, herangezogen. PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die mittels verblindeten, unabhängigen zentralen Reviews (Blinded Independent Central Review, BICR) nach den für MPM adaptierten modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (m-RECIST)- und/oder RECIST Version 1.1 bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert.

Bei der vorliegend betrachteten Indikation ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Bewertung Ansprechen-basierter Endpunkte eine Herausforderung darstellt und ungenau ausfallen kann, da sich die Tumore diffus ausbreiten und keine klar abgegrenzten Tumorränder aufweisen [28]. Auf diese Limitation wird auch von der Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hingewiesen [29].

PFS wird analog zur Hauptanalyse für das Gesamtüberleben (OS) analysiert und dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), inkl. Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

ORR wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt [13]. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR allein werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens (Best Overall Response, BOR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) dargestellt. Für diese Endpunkte gelten die gleichen indikationsspezifischen Limitationen hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse wie oben für den Endpunkt PFS bereits dargestellt.

ORR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestem Ansprechen (BOR) in Form von bestätigtem komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, jeweils pro Studienarm. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach m-RECIST und/oder RECIST v1.1 mittels BICR objektiv dokumentierten Progression (auch wenn die Studienmedikation nach dem Progress weiter verabreicht wird) oder dem Beginn einer palliativen lokalen Therapie oder dem Beginn einer Folgetherapie berichtet wird, je nachdem,

was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression, palliative lokale Therapie oder Folgetherapie werden alle verfügbaren Angaben zum Ansprechen zur Bestimmung des BOR herangezogen. Vier Wochen nach dem initialen Ansprechen war eine Bestätigung desselben erforderlich. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die mittels BICR nach m-RECIST und/oder RECIST v1.1 bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die eine Folgetherapie (einschließlich palliativer lokaler Therapie) beginnen und keinen vorher dokumentierten Progress hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor Beginn der Folgetherapie (einschließlich palliativer lokaler Therapie) zensiert. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes einen Progress hatten. Für Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, wurde die Dauer des Ansprechens (DOR) zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Die Analyse bezieht alle Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR) ein.

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Für die Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso), den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso wurden als Sensitivitätsanalysen zum einen eine andere MID als in der Hauptanalyse verwendet: 10 mm für den LCSS-Meso und 10 mm für die EQ-5D-VAS. Diese MID werden in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert.

Zum anderen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einem Gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurement, MMRM) zur Analyse der Änderung zu Studienbeginn durchgeführt. In der Sensitivitätsanalyse zum Gruppenunterschied wurden Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) mit dem Wert zu Studienbeginn, Visite, Behandlungsarm, Visite*Behandlungsarm als fixe Effekte und Visite als wiederholter Effekt ermittelt. Zudem wurden standardisierte mittlere Differenzen (Standardized Mean Difference, SMD) als Hedges' g inklusive zugehöriger 95 %-KI und p-Werte berechnet. Hedges' g wurde wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Nivolumab + Ipilimumab minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (Standard Deviation, SD), alles mit dem Korrekturfaktor $1 - [3 / (4 * (N_{\text{Verum}} + N_{\text{Komparator}} - 2) - 1)]$ multipliziert. Nur die Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsgruppen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte werden berücksichtigt. Um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden konnte [7]. Die Ergebnisse wurden zusätzlich grafisch im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Zusatzanalyse für den Endpunkt Lebensqualität: Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

Patientenrelevanz

Die generische Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden (Gesundheitszustand) der Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung/Validität

Der Fragebogen EQ-5D und seine Validität ist im Abschnitt 4.2.5.2 beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS beschrieben.

Die Änderung des EQ-5D unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten (siehe Operationalisierung des EQ-5D-VAS im Abschnitt 4.3.1.3.1.3) jeweils im Vergleich zum Ausgangswert.

Für den EQ-5D-Index-Wert liegt ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 0,08 vor [27]. Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts um 0,08 Einheiten wurde ermittelt. Die Details zu dieser Analyse sind in den Methoden für metrische Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) beschrieben. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.

Ergänzende Beschreibung des Sicherheitsprofils – Sensitivitäts- und Zusatzanalysen

Sensitivitätsanalyse 1: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition)

Bezüglich Therapieabbruch wegen UE gibt es folgende sekundäre Definition: Im Nivolumab + Ipilimumab-Arm war der Abbruch so definiert, dass beide Wirkstoffe abgebrochen werden mussten. Die Analyse des Therapieabbruchs wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, wird analog zur Hauptanalyse ausgewertet und dargestellt.

Sensitivitätsanalysen 2: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Die Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress), die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, entspricht der für die Studie gemäß Studienprotokoll geplanten Analyse der UE und wird daher als Sensitivitätsanalyse ergänzend zur Hauptanalyse der UE dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Analog zur Hauptanalyse werden Jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE (primäre und sekundäre Definition) ausgewertet und dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Alle unten beschriebenen Subgruppenanalysen werden für die Gesamtpopulation der Studie CA209-743 dargestellt.

Die Trennpunkte der Subgruppenanalysen sind in nachfolgender Tabelle 4-4 dargestellt. Die durchgeführten Subgruppenanalysen inklusive der Übersicht zu gemäß Studienprotokoll (inkl. Statistischem Analyseplan (SAP)) geplanten bzw. für das vorliegende Dossier definierten

Subgruppenanalysen für die Studie CA209-743 sind in Tabelle 4-45 zusammengestellt. Die für die Endpunkte Gesamtüberleben (< 65 vs. ≥ 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75) bzw. Verträglichkeit (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75 - < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) gemäß SAP definierten Subgruppenmerkmale bzgl. Altersgruppe sind statistisch nicht sinnvoll, weil Patienten doppelt gezählt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das Subgruppenmerkmal Altersgruppe daher wie in Tabelle 4-4 beschrieben ausgewertet.

Tabelle 4-4: Trennpunkte der Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal (CA209-743)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Altersgruppe	< 65 Jahre ≥ 65 - < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich
Ethnie	weiß asiatisch andere
Region	Nordamerika Europa Asien Rest der Welt
ECOG Performance Status	0 ≥ 1
Tumorhistologie lt. IVRS	Epitheloid Nicht-epitheloid
Krankheitsstadium	Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV nicht berichtet
Raucherstatus	niemals ehemals derzeit unbekannt
Vorherige Radiotherapie	ja nein
Vorherige systemische Therapie	ja nein
PD-L1-Status	positiv negativ nicht berichtet

Subgruppenmerkmal (CA209-743)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS = Interactive Voice Recognition System; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Altersgruppe

Die Trennpunkte bei Altersgruppe waren in dem gemäß SAP definierten Subgruppenmerkmal Altersgruppe festgelegt und orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [30].

In der Studie CA209-743 hatten nur jeweils 3 Patienten je Studienarm ein Alter ≥ 85 Jahre (siehe Tabelle 4-12). Daher wurde der diesbezügliche Trennpunkt bei den Subgruppenanalysen nicht weiter berücksichtigt.

Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden die nachstehend beschriebenen Methoden verwendet.

Time-to-event-Analysen

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten verwendet.

Weitere Punkte

Darüber hinaus wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Subgruppenanalysen wurden nur für die Merkmale durchgeführt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Dabei wurden Subgruppenanalysen auch durchgeführt, wenn mindestens 2 Subgruppen mindestens 10 Patienten enthielten. In diesem Fall wurden die Subgruppen mit 10 oder weniger Patienten nicht dargestellt und auch nicht für die Berechnung des Interaktions-p-Werts berücksichtigt.
- Subgruppenanalysen wurden für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Ergebnisse zu UE nach SOC/PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtanalyse statistisch signifikant war. Zu gemäß Studienprotokoll definierten Ereignissen (UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Hauptkategorien (jegliches UE,

UE Grad ≥ 3 , SUE und Therapieabbruch wegen UE) wurden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtanalyse dargestellt.

- Die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen wurden tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ (Beleg für eine Effektmodifikation) [7] wurden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtanalyse und einer zusätzlichen Spalte mit den Interaktions-p-Werten des jeweiligen Tests dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne Beleg für eine Effektmodifikation sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wurde gemäß IQWiG-Methodik ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation durch ein Merkmal angenommen [7].

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Die alleinige Ableitung von Aussagen über den Zusatznutzen aus signifikanten Interaktionstests bei Subgruppenergebnissen ist problematisch. Durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen sinkt die Power der Signifikanztests. Neben dem Interaktionstest sollte somit immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden. Beim Fehlen einer medizinischen oder (patho-)physiologischen Rationale für eine Effektmodifikation ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen und eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht.

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ 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; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CA209-743	ja	ja	Nachbeobachtung laufend	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab. <u>Behandlung:</u> grundsätzlich bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung oder dem Studienende; weitere Vorgaben: <i>Behandlungsarm</i> Nivolumab alle 2 Wochen + Ipilimumab alle 6 Wochen bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 2 Jahren. <i>Kontrollarm</i> Pemetrexed + Cisplatin ODER Pemetrexed + Carboplatin alle 21 Tage für maximal 6 Zyklen <u>Nachbeobachtung:</u> endpunktspezifisch, siehe auch Tabelle 4-14	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab Arm B: Pemetrexed + Cisplatin ODER Pemetrexed + Carboplatin
MAPS2 ⁽¹⁾	ja	nein	abgeschlossen	Die Therapie wurde verabreicht bis zu einem etwaigen Progress oder inakzeptabler Toxizität	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab

Studie	Zulassung s-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				und war beschränkt auf maximal 2 Jahre. Das mediane Follow-up betrug 20,1 Monate.	Arm B: Nivolumab
OS = Gesamtüberleben					
(1) Zur dieser Studie liegen BMS keine Studienunterlagen vor, da das diesbezügliche Eigentum bei der Studiengruppe der MAPS2-Studie liegt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 15.04.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MAPS2	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt ⁽¹⁾
(1) Keine Erstlinientherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

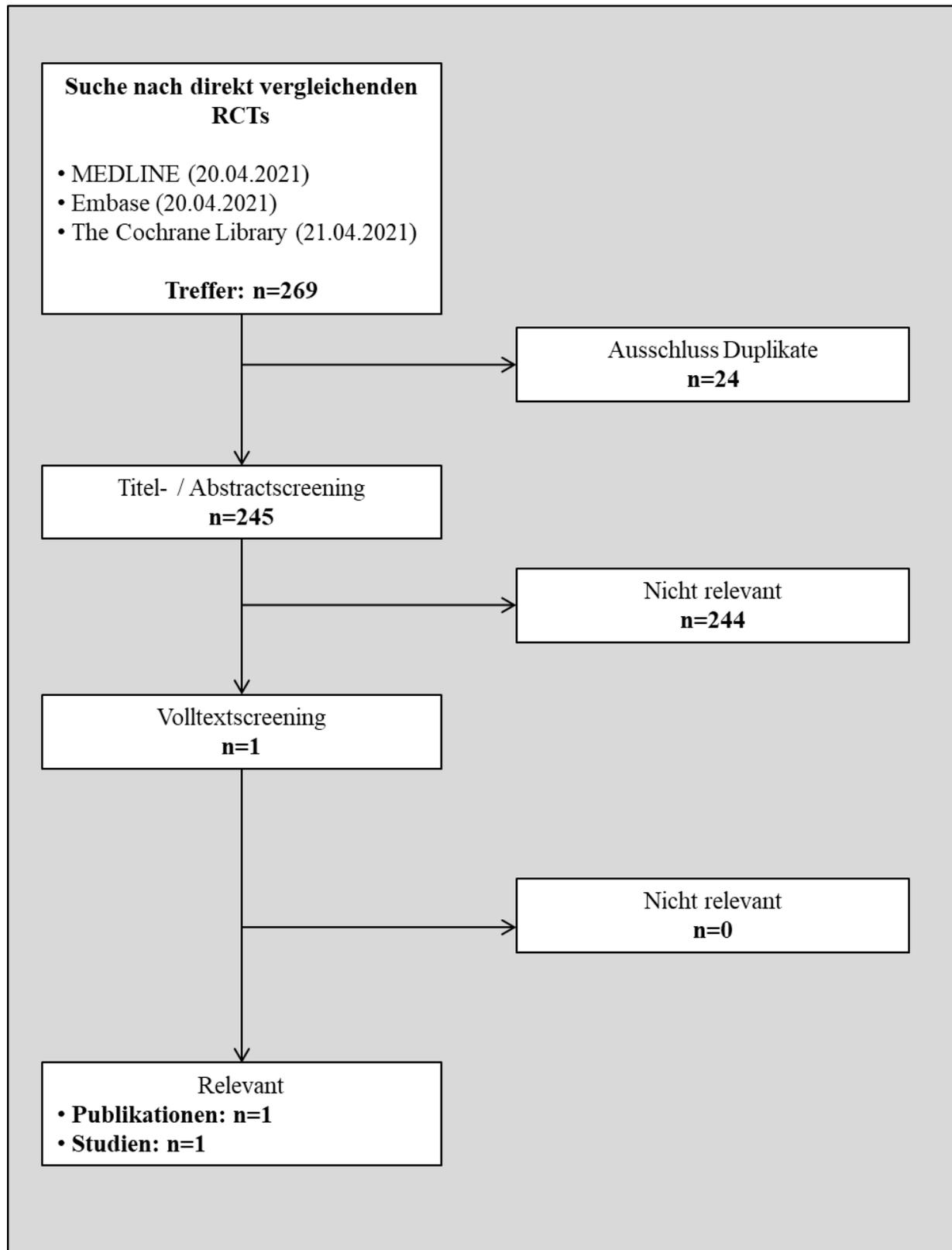


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In der bibliografischen Literaturrecherche gefundene Treffer von Registereinträgen werden nicht als relevante Treffer aufgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-743	NCT02899299 [31-34]	ja	ja	Nachbeobachtung laufend
	EudraCT 2016-001859-43 [35]			
	ICTRP WHO [36, 37]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand 20.04.2021/22.04.2021 (zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Die eine laut Tabelle 4-7 relevante Studie wurde insgesamt viermal in den 3 Studienregistern gefunden, wobei im Studienregister ICTRP auch der Eintrag des Studienregisters clinicaltrials.gov enthalten war. Daraus ergibt sich eine Trefferzahl von 3 unterschiedlichen Studienregistereinträgen. Zusätzlich wurden aus dem Register clinicaltrials.gov zwei Dokumente zum Studiendesign separat referenziert. Die ergänzende Suche im Suchportal der

European Medicines Agency und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) ergab keine relevanten Treffer.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CA209-743	keine	ja	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 14.05.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
CA209-743	ja	ja	nein	ja [11]	ja [31-37]	ja [38]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA209-743	randomisierte, offene, parallele, kontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit unbehandeltem, nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom	<i>Behandlungsarm (n=303):</i> Nivolumab + Ipilimumab <i>Kontrollarm (n=302):</i> Pemetrexed + Cisplatin ODER Pemetrexed + Carboplatin	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab. <u>Behandlung:</u> grundsätzlich bis zum Krankheits- progress, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungs- erklärung oder dem Studienende; weitere Vorgaben: <i>Behandlungsarm</i> Nivolumab alle 2 Wochen + Ipilimumab alle 6 Wochen bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 2 Jahren.	Multizentrische Studie an 103 Studienzentren in 21 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Japan, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Südafrika, Schweiz, Türkei, Vereinigtes Königreich (UK), USA Beginn: 29.11.2016 geplantes Ende: 28.04.2023 Nachbeobachtung laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Patientenrelevante explorative Endpunkte:</u> Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><i>Kontrollarm</i></p> <p>Pemetrexed + Cisplatin</p> <p>ODER</p> <p>Pemetrexed + Carboplatin alle 21 Tage für maximal 6 Zyklen</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> endpunktspezifisch, siehe auch Tabelle 4-14</p>		
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; OS = Gesamtüberleben; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; UE = unerwünschte Ereignisse; VAS = visuelle Analogskala</p>						

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CA209-743	Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg KG i.v. alle 6 Wochen bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 2 Jahren	Pemetrexed 500 mg/m ² KOF i.v. + Cisplatin 75 mg/m ² KOF i.v. alle 21 Tage für 6 Zyklen ODER Pemetrexed 500 mg/m ² KOF i.v. + Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i.v. alle 21 Tage für 6 Zyklen	Cisplatin sollte bevorzugt verabreicht werden, jedoch war die Gabe von Carboplatin nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Die Begründung für die Gabe von Carboplatin musste dokumentiert werden. Der Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin und umgekehrt war erlaubt. Der Grund für einen etwaigen Wechsel musste dokumentiert werden. Prämedikation <i>Nivolumab + Ipilimumab</i> Keine routinemäßige Prämedikation für die Gabe von Nivolumab + Ipilimumab <i>Pemetrexed + Cisplatin</i> <i>oder</i> <i>Pemetrexed + Carboplatin</i> Antiemese gemäß lokalen Standards: Dexamethason und 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten Supplementierung mit Vitamin B12 und B9 Dosisreduktion <i>Nivolumab + Ipilimumab</i> Keine Dosisreduktion für die Gabe von Nivolumab + Ipilimumab erlaubt. <i>Pemetrexed + Cisplatin</i> <i>oder</i> <i>Pemetrexed + Carboplatin</i> Pro Studienmedikament maximal 2 Dosisreduktionen. Sofern eine weitere Dosisreduktion nötig war, musste die Studienmedikation beendet werden. Wenn eine Dosis einmal reduziert wurde, sollte sie für alle nachfolgenden Dosierungen reduziert bleiben, es sei denn, die Dosis wurde weiter reduziert. Erhöhungen der Dosis waren nicht erlaubt.

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

Studie	Behandlungsarm	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Wenn eines der Studienmedikamente aufgrund arzneimittelbedingter Toxizität während eines Behandlungszyklus verzögert verabreicht wurde, konnten die anderen Studienmedikamente des Regimes nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden; bei Wiederaufnahme der Dosierung sollte die Dosisreduktion nur auf das zurückgehaltene Studienmedikament angewendet werden.
5HT = 5-Hydroxytryptamin; AUC = Fläche unter der Kurve; i.v. = intravenös; KG = Körpergewicht; kg = Kilogramm; KOF = Körper-oberfläche; m ² = Quadratmeter; mg = Milligramm			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populations- charakteristika	Nivolumab + Ipilimumab (N = 303)	Chemotherapie (N = 302)
Alter [Jahre]		
Mittelwert	68,7	67,8
Median	69,0	69,0
Min; Max	32; 85	25; 89
Standardabweichung	8,5	9,7
Altersgruppe I [n (%)]		
< 65	71 (23,4)	96 (31,8)
≥ 65	232 (76,6)	206 (68,2)
Altersgruppe II [n (%)]		
< 65	71 (23,4)	96 (31,8)
≥ 65 - < 75	154 (50,8)	127 (42,1)
≥ 75	78 (25,7)	79 (26,2)
Altersgruppe III [n (%)]		
< 65	71 (23,4)	96 (31,8)
≥ 65 - < 75	154 (50,8)	127 (42,1)
≥ 75 - < 85	75 (24,8)	76 (25,2)
≥ 85	3 (1,0)	3 (1,0)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	234 (77,2)	233 (77,2)
Weiblich	69 (22,8)	69 (22,8)
Ethnie I [n (%)]		
Weiß	266 (87,8)	250 (82,8)
Asiatisch	26 (8,6)	39 (12,9)
Andere ⁽¹⁾	11 (3,6)	13 (4,3)
Ethnie II [n (%)]		
Hispanisch oder Latino	19 (6,3)	19 (6,3)
Nicht Hispanisch oder Latino	122 (40,3)	136 (45,0)
Nicht berichtet	162 (53,5)	147 (48,7)

Populations- charakteristika	Nivolumab + Ipilimumab (N = 303)	Chemotherapie (N = 302)
Region/Land [n (%)]		
Nordamerika	32 (10,6)	27 (8,9)
Vereinigte Staaten von Amerika	32 (10,6)	27 (8,9)
Europa	177 (58,4)	175 (57,9)
Belgien	6 (2,0)	13 (4,3)
Frankreich	43 (14,2)	59 (19,5)
Deutschland	23 (7,6)	18 (6,0)
Griechenland	5 (1,7)	6 (2,0)
Italien	36 (11,9)	25 (8,3)
Niederlande	16 (5,3)	15 (5,0)
Polen	10 (3,3)	12 (4,0)
Rumänien	3 (1,0)	3 (1,0)
Russische Föderation	9 (3,0)	3 (1,0)
Schweiz	6 (2,0)	3 (1,0)
Vereinigtes Königreich	20 (6,6)	18 (6,0)
Asien	26 (8,6)	39 (12,9)
China	3 (1,0)	2 (0,7)
Japan	23 (7,6)	37 (12,3)
Rest der Welt	68 (22,4)	61 (20,2)
Australien	24 (7,9)	9 (3,0)
Brasilien	3 (1,0)	2 (0,7)
Chile	6 (2,0)	3 (1,0)
Kolumbien	4 (1,3)	12 (4,0)
Mexiko	18 (5,9)	21 (7,0)
Südafrika	7 (2,3)	6 (2,0)
Türkei	6 (2,0)	8 (2,6)

Populations- charakteristika	Nivolumab + Ipilimumab (N = 303)	Chemotherapie (N = 302)
Krankheitsstadium [n (%)]		
Stadium I	12 (4,0)	20 (6,6)
Stadium II	23 (7,6)	22 (7,3)
Stadium III	103 (34,0)	106 (35,1)
Stadium IV	160 (52,8)	149 (49,3)
Nicht berichtet	5 (1,7)	5 (1,7)
ECOG Performance Status [n (%)]		
0	114 (37,6)	128 (42,4)
1	189 (62,4)	173 (57,3)
2	0	1 (0,3)
Tumorhistologie [n (%)]		
Epitheloid	229 (75,6)	227 (75,2)
Nicht-epitheloid	74 (24,4)	75 (24,8)
Raucherstatus [n (%)]		
Niemals	127 (41,9)	122 (40,4)
Ehemals	155 (51,2)	163 (54,0)
Derzeit	18 (5,9)	8 (2,6)
Unbekannt	3 (1,0)	9 (3,0)
Zeit zwischen Inititaldiagnose und Randomisierung [Jahre]		
Median	0,15	0,15
Min – Max	0,0 - 4,8	0,0 - 7,5
Zeit zwischen Inititaldiagnose und Randomisierung [n (%)]		
< 1 Jahr	296 (97,7)	291 (96,4)
≥ 1 Jahr	7 (2,3)	11 (3,6)
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group		
(1) Enthält n = 6 Patienten der Ethnie „Ureinwohner Amerikas oder Alaskas“.		
Bzgl. Therapie- und Studienabbruchern: siehe nachfolgende Tabelle 4-13 zum Patientenfluss.		

Tabelle 4-13: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾	Chemotherapie N = 284 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾	Gesamt N = 584 ⁽¹⁾ n (%) ⁽²⁾
Noch unter Studienmedikation	5 (1,7)	0	5 (0,9)
Nicht mehr unter Studienmedikation	295 (98,3)	284 (100,0)	579 (99,1)
Gründe			
○ Progression der Erkrankung	182 (60,7)	44 (15,5)	226 (38,7)
○ Toxizität der Studienmedikation	59 (19,7)	24 (8,5)	83 (14,2)
○ UE ohne Zusammenhang zur Medikation	12 (4,0)	9 (3,2)	21 (3,6)
○ Abbruch auf Patientenwunsch	4 (1,3)	10 (3,5)	14 (2,4)
○ Einwilligung entzogen	6 (2,0)	3 (1,1)	9 (1,5)
○ Lost-to-Follow-up	0	1 (0,4)	1 (0,2)
○ Maximaler klinischer Nutzen erzielt	10 (3,3)	2 (0,7)	12 (2,1)
○ Mangelhafte/keine Mitwirkung	1 (0,3)	0	1 (0,2)
○ Patient erfüllt nicht länger Teilnahmekriterien	4 (1,3)	0	4 (0,7)
○ Administrative Gründe seitens des Sponsors	2 (0,7)	0	2 (0,3)
○ Andere Gründe	11 (3,7)	2 (0,7)	13 (2,2)
○ Nicht berichtet ⁽³⁾	4 (1,3)	189 (66,5)	193 (33,0)
Studie weiter fortgesetzt	261 (87,0)	265 (93,3)	526 (90,1)
Studie nicht weiter fortgesetzt	39 (13,0)	19 (6,7)	58 (9,9)
Gründe			
○ Tod	24 (8,0)	10 (3,5)	34 (5,8)
○ Einwilligung entzogen	11 (3,7)	6 (2,1)	17 (2,9)
○ Lost-to-Follow-up	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (0,5)
○ Andere Gründe	3 (1,0)	1 (0,4)	4 (0,7)
UE = unerwünschtes Ereignis			
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated).			
(2) Prozentangaben basierend auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.			
(3) Beinhaltet Patienten, die die maximale Behandlungsdauer gemäß Studienprotokoll erreicht haben (Chemotherapie: 6 Zyklen; Nivolumab + Ipilimumab: 2 Jahre)			

Tabelle 4-14: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CA209-743	
Mortalität Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> 30 (±7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende (±7 Tage), wenn dieses > 35 Tage nach der letzten Dosis lag, 90 (±7) Tage danach (Follow-Up Visiten 1 und 2) und im Anschluss daran alle 3 Monate (±7 Tage)
Morbidität Krankheitsbezogene Symptome gemäß LCSS-Meso Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> 30 (±7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende (±7 Tage), wenn dieses > 35 Tage nach der letzten Dosis lag, 90 (±7) Tage danach (Follow Up Visiten 1 und 2) 30 (±7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende (±7 Tage), wenn dieses > 35 Tage nach der letzten Dosis lag, 90 (±7) Tage danach (Follow Up Visiten 1 und 2), anschließend alle 3 Monate für das erste Jahr, dann alle 6 Monate
Lebensqualität Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso	<ul style="list-style-type: none"> 30 (±7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende (±7 Tage), wenn dieses > 35 Tage nach der letzten Dosis lag, 90 (±7) Tage danach (Follow Up Visiten 1 und 2)
Verträglichkeit UE	<ul style="list-style-type: none"> bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = visuelle Analogskala	

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie
Behandlungsdauer (Monate)		
N ⁽¹⁾	300	284
Mittelwert (Min; Max)	7,88 (0,0; 26,2)	3,04 (0,0; 4,7)
Median	5,55	3,48

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie
Beobachtungsdauer (Monate)		
Gesamtüberleben		
N ⁽²⁾	303	302
Mittelwert	17,36	14,66
Median	17,35	13,27
Min; Max	0,0; 36,6	0,0; 36,2
Standardabweichung (SD)	9,92	9,67
Krankheitsbezogene Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (siehe vorhergehende Tabelle)		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (siehe vorhergehende Tabelle)		
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 100 Tage Nachbeobachtung		
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; SD = Standardabweichung; UE = unerwünschte Ereignisse		
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
(2) Alle randomisierten Patienten.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

CA209-743

Studienüberblick:

In der randomisierten, offenen, parallelen, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-743 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom verglichen.

Studienziel:

Die primäre Fragestellung war die Untersuchung des klinischen Vorteils ausgedrückt als Dauer des Gesamtüberlebens von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin als Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom.

Studiendesign:

Insgesamt wurden 605 von 713 gescreenten Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Davon wurden 352 (58,2 %) in Zentren in Europa, 65 (10,7 %) in Zentren in Asien, 59 (9,8 %) in Zentren in Nordamerika sowie 129 (21,3 %) in Zentren im Rest der Welt eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Behandlungsarm (Nivolumab + Ipilimumab) (N=303) und den Kontrollarm (Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin) (N=302). Die Patienten wurden in beiden Armen stratifiziert nach Histologie (epitheloid vs. nicht-epitheloid) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Der Einschluss von Patienten endete, sobald ca. 600 Patienten randomisiert wurden. Insgesamt erhielten 584 Patienten eine Behandlung mit der Studienmedikation (N=300 bzw. N=284) (siehe Abbildung 2).

Studienphasen und Studienmedikation

Die Studie CA209-743 besteht aus 3 Phasen, der Screening-, der Behandlungs-, und der Follow-Up-Phase.

Screeningphase

Die Screeningphase begann mit der Feststellung der Eignung des Patienten zur Studienteilnahme und der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (Informed consent form, ICF). Die Patienten wurden über das interaktive Webdialogsystem (Interactive Web Response System, IWRS) angemeldet. Tumorgewebe (archivierte oder kürzlich durchgeführte Tumorbiopsie) musste vom Studienzentrum an einen Drittanbieter zur Bestimmung des Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Status übermittelt werden. Der Drittanbieter sendete anschließend eine E-Mail an das Studienzentrum zur Bestätigung des Erhalts des Tumorgewebes. Die Patienten konnten die Therapie vor dem Ergebnis der PD-L1 IHC-Tests beginnen.

Alle Screening-Bewertungen und -Verfahren mussten innerhalb von 28 Tagen vor der Behandlung durchgeführt werden, sofern nicht anders angegeben.

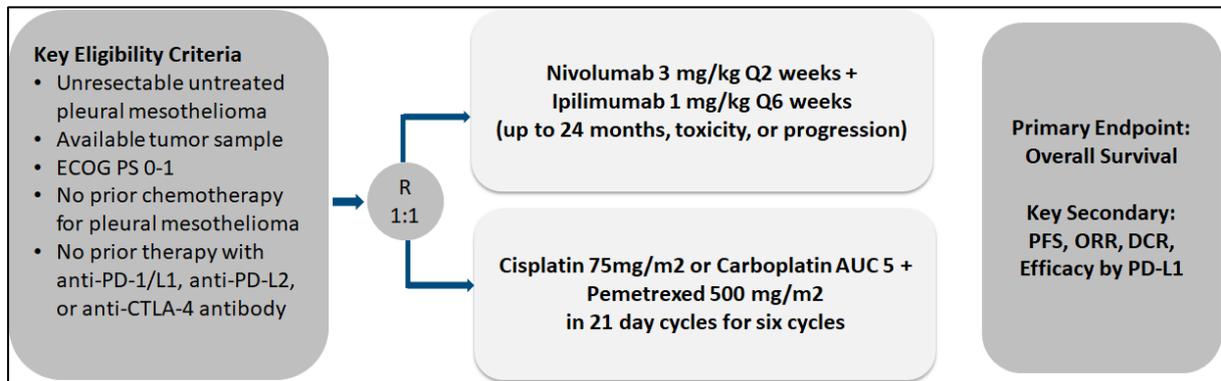


Abbildung 2: Design der Studie CA209-743

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase begann mit dem Aufruf an das IWRS, den Patienten zu randomisieren. Die Behandlung sollte spätestens 3 Tage nach Randomisierung beginnen.

Follow-Up-Phase

Die Follow-Up-Phase begann mit dem Zeitpunkt der Entscheidung, die gesamte Therapie der Patienten im Behandlungsarm zu beenden oder, für Patienten im Kontrollarm, wenn 6 Zyklen Chemotherapie verabreicht wurden. Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer Tumorprogression abbrechen, erhielten weiterhin plangemäße Tumorbeurteilungen (sofern klinisch durchführbar) bis die Progression durch das BICR (verblindetes, unabhängiges, Reviewkomitee) bestätigt wurde. Zum Zeitpunkt der vom Prüfarzt bewerteten radiographischen Progression, gemäß adaptierten m-RECIST- und/oder RECIST 1.1-Kriterien, mussten dem BICR vom Studienzentren Computertomographie (CT)-Scans zur Verfügung gestellt werden. Die Progression musste vom BICR bestätigt werden, bevor ein Abbruch der Behandlung stattfinden konnte.

Die Patienten wurden hinsichtlich arzneimittelbedingter Toxizitäten beobachtet, bis sich diese Toxizitäten auflösten bzw. der Zustand zu Baseline wiederhergestellt war oder diese als irreversibel angesehen wurden. Alle unerwünschten Ereignisse wurden mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation dokumentiert. Nach Abschluss der ersten beiden Follow-up-Visiten wurden die Patienten alle 3 Monate bezüglich Überleben nachverfolgt.

Interventionen:*Behandlungsarm (Nivolumab + Ipilimumab):*

Patienten im Behandlungsarm erhielten Nivolumab 3 mg/kg KG als Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen und Ipilimumab 1 mg/kg KG als Infusion über 30 Minuten alle 6 Wochen, beginnend mit Tag 1 bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Studienende (die maximale Behandlungsdauer betrug 2 Jahre), je nachdem was zuerst eintrat. Wenn Nivolumab und Ipilimumab am gleichen Tag verabreicht wurden, sollte die Nivolumab-Infusion vor der Ipilimumab-Infusion erfolgen. Die Ipilimumab-Infusion durfte frühestens 30 Minuten nach Abschluss der Nivolumab-Infusion verabreicht werden. Für Nivolumab + Ipilimumab erfolgten keine Prämedikationen, Dosisreduktionen waren nicht erlaubt.

Kontrollarm (Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin):

Patienten im Kontrollarm erhielten Pemetrexed 500 mg/m² KOF als 10-minütige Infusion an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m² KOF oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min als i.v. Infusion gemäß Zulassung an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus für 6 Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Cisplatin sollte bevorzugt verabreicht werden, Carboplatin konnte jedoch nach Ermessen des Prüfarztes verwendet werden. Der Grund für die Verwendung von Carboplatin musste im Datenerhebungsformular (Case Report Form, CRF) dokumentiert werden. Der Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin und umgekehrt war erlaubt. Der Grund für einen etwaigen Wechsel musste ebenfalls dokumentiert werden. Vor Verabreichung von Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin erfolgte eine Antiemese gemäß lokalen Standards (z. B. mit Dexamethason und 5-Hydroxytryptamin (5-HT)₃-Rezeptorantagonisten). Zudem erfolgte eine Supplementierung mit Vitamin B12 und B9. Eine Dosisreduktion war pro Studienmedikament zweimal möglich. Wenn eine Dosis einmal reduziert wurde, sollte sie für alle nachfolgenden Dosierungen reduziert bleiben, es sei denn, die Dosis wurde weiter reduziert. Sofern eine weitere Dosisreduktion nötig war, musste die Studienmedikation beendet werden. Bei Wiederaufnahme der Dosierung sollte die Dosisreduktion nur auf das zurückgehaltene Studienmedikament angewendet werden. Empfehlungen für Dosisänderungen für Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin sollten die lokalen institutionellen Standards berücksichtigen. Die Vorgaben bei Dosisreduktionen für Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin sind in der nachfolgenden Tabelle 4-16 aufgeführt:

Tabelle 4-16: Dosislevel für Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin

	Pemetrexed	Cisplatin	Carboplatin
Anfangsdosis	500 mg/m ²	75 mg/m ²	AUC 5,0
Dosislevel -1	375 mg/m ²	56 mg/m ²	AUC 4,0
Dosislevel -2	250 mg/m ²	38 mg/m ²	AUC 3,0
Dosislevel -3	Stopp der Verabreichung	Stopp der Verabreichung	Stopp der Verabreichung
AUC = Fläche unter der Kurve			

Der Vergleichsarm der RCT CA209-743 stellt eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT dar (siehe Abschnitt 4.2.1).

Fallzahl:

Für die Studie CA209-743 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt. Für den primären Endpunkt OS wurde die Power der finalen OS-Analyse von 90 % mit einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Test) bei einer entsprechend berechneten erforderlichen Fallzahl von etwa 600 Studienteilnehmern nach Auftreten von 473 Todesfällen erreicht.

Patientenpopulation:

Frauen und Männer (≥ 18 Jahre) mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, mit histologisch gesicherter Diagnose eines malignen Pleuramesothelioms (MPM) (eine Thorakoskopie war dringend empfohlen) und fortgeschrittener nicht-resezierbarer Erkrankung, für welche eine kurative Therapie (Operation mit oder ohne Chemotherapie) nicht verfügbar war, waren zur Teilnahme an der Studie geeignet. Patienten welche eine potentiell kurative Operation verweigern, waren nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet. Zudem mussten von den Patienten (archivierte und/oder frische) pathologische Proben für zentralisierte PD-L1 IHC-Tests während der Screeningphase zur Verfügung stehen. Die Patienten konnten erst randomisiert werden, wenn das Tumorgewebe für den PD-L1-Test im Zentrallabor eingegangen war, jedoch wurde das Testergebnis vor der Randomisierung nicht benötigt. Die Patienten konnten bereits mit einer Therapie beginnen, bevor das Ergebnis des PD-L1-Tests vorlag. Eine vorangegangene palliative Strahlentherapie war erlaubt, sofern mindestens 14 Tage seit der Verabreichung der Strahlentherapie vergangen waren und sich alle Anzeichen einer Toxizität zurückgebildet hatten. Des Weiteren benötigten Patienten, neben adäquater hämatologischer, renaler und hepatischer Funktion, eine messbare Erkrankung, definiert als mindestens 1 Läsion, die in bis zu 2 Positionen auf 3 verschiedenen Ebenen auf transversalen Schnitten des CT-Scans gemessen wurde und die für eine wiederholte Beurteilung unter Verwendung angepasster modifizierter Response-Evaluierungskriterien bei soliden Tumoren (m-RECIST) für Pleuramesotheliom geeignet war.

Patienten mit primitiven Peritoneal-, Perikard-, Tunica-Vaginalis-Testis-Mesotheliom oder Patienten, die bereits eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie, radikale Pleuropneumonektomie mit oder ohne intensitätsmodulierter Strahlentherapie oder eine nicht-palliative Strahlentherapie erhalten haben, waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, soweit diese asymptomatisch waren, chirurgisch reseziert oder mit stereotaktischer Strahlentherapie behandelt wurden. Die Hirnmetastasen durften innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie keine Weiterentwicklung gezeigt haben. Kortikosteroide waren bei diesen Patienten mit Ausnahme einer Behandlung mit einer stabilen oder abnehmenden Dosis von ≤ 10 mg Prednison täglich (oder Äquivalent) für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung nicht erlaubt. Weitere Ausschlusskriterien waren eine vorherige intraoperative oder intrakavitäre Chemotherapie für das Pleuramesotheliom, Vortherapie mit einem Anti-Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1), Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4-(Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4-, CTLA-4-)Antikörper und jeglichem anderen Antikörper oder Wirkstoff, welcher spezifisch die T-Zell-Kostimulation oder die Checkpoint-Signalwege angreift. Patienten mit chronischer Entzündungs- oder Autoimmunerkrankung in der Anamnese, vorliegender oder vorangegangener bösartiger Erkrankung, welche eine gleichzeitige Behandlung erforderte oder vermutlich erfordern würde sowie Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung, die symptomatisch gewesen ist oder die Erkennung oder Behandlung einer vermuteten arzneimittelbedingten Lungentoxizität beeinträchtigen konnte, waren ebenfalls ausgeschlossen. Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der CONSORT-Tabelle im Anhang 4-E aufgeführt.

Studiendauer:

Für die Studie CA209-743 war eine formale Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) nach 403 Todesfällen (erwartet ca. 38 Monate nach Beginn der Studie) geplant. Die finale Analyse für den Endpunkt OS ist geplant, sobald sich mindestens 473 Todesfälle ereignet haben (erwartet ca. 59 Monate nach Beginn der Studie).

Zum Zeitpunkt des vorliegend betrachteten Database lock (April 2020) waren 419 Todesfälle aufgetreten. Die geplante Interimsanalyse wurde durchgeführt, wobei der a priori errechnete p-Wert ($p = 0,0345$) unterschritten wurde ($p = 0,0020$, siehe Tabelle 4-22) und die Überlegenheit von Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie bezüglich OS gezeigt werden konnte. Aufgrund der Überlegenheit wurde das Ergebnis der Interimsanalyse als das finale Ergebnis des primären Endpunkts OS angesehen. Die Nachbeobachtung der sich noch in der Studie befindenden Patienten (siehe Tabelle 4-13) dauert derzeit noch an. Die erwartete Gesamtstudiendauer beträgt ca. 59 Monate.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer:

Bei den mit Nivolumab + Ipilimumab behandelten Patienten betrug die mediane Behandlungsdauer 5,55 Monate (Minimum 0,0 Monate, Maximum 26,2 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben 17,35 Monate (Minimum 0,0 Monate, Maximum 36,6 Monate (siehe Tabelle 4-15).

Bei den mit Chemotherapie behandelten Patienten betrug die mediane Behandlungsdauer 3,48 Monate (Minimum 0,0 Monate, Maximum 4,7 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben 13,27 Monate (Minimum 0,0 Monate, Maximum 36,2 Monate) (siehe Tabelle 4-15).

Die Beobachtungsdauer für die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte ist Tabelle 4-15 zu entnehmen.

Patientenrelevante Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso
- Verträglichkeit

Patientencharakteristika:

Die nachfolgende Beschreibung der Patientencharakteristika bezieht sich auf die Charakteristika, die für die Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets typisch sind (siehe Tabelle 4-12).

Die Patienten des experimentellen Arms und des Vergleichsarms der Studie CA209-743 waren hinsichtlich der Patientencharakteristika weitestgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-12). Die Patienten waren im Durchschnitt rund 68 Jahre alt, 77% waren männlich und ca. 85% der Ethnie „weiß“ zugeordnet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-743 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-743 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 68 % der Gesamtpopulation), und ca. 85 % hatten die Ethnie „weiß“ (siehe Tabelle 4-12).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-743	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (Interactive Web Response System, IWRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso	Verträglichkeit ⁽¹⁾
CA209-743	Ja	Ja	ja	ja	ja

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; OS = Gesamtüberleben; VAS = visuelle Analogskala

(1) Dargestellt als UE-Hauptkategorien (jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad ≥ 3 , schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE)

4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-743

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-743	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektive Ansprechrate (ORR) inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)
DOR = Dauer des Ansprechens; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to Treat; ORR = Objektive Ansprechrate; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressionsfreies Überleben	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-743	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und

analysiert. Ein ähnlicher Anteil an Patienten in beiden Studienarmen - 41 % bis 44 % - erhielt eine systemische Folgetherapie. Immuntherapie als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit gegeben (3,3 % vs. 20,2 % für Nivolumab + Ipilimumab vs. Vergleichstherapie). Ebenso zeigten sich Unterschiede beim Anteil der Patienten mit einer Chemotherapie als Folgetherapie (43,2 % vs. 31,5 % für Nivolumab + Ipilimumab vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-21: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-743

Folgetherapie	Nivolumab + Ipilimumab N = 303 ⁽¹⁾	Chemotherapie N = 302 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
Patienten mit Folgetherapien ⁽³⁾	145 (47,9)	136 (45,0)
Nachfolgende Radiotherapie	23 (7,6)	28 (9,3)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	1 (0,3)	3 (1,0)
Nachfolgende systemische Therapie	134 (44,2)	123 (40,7)
• Nachfolgende Immuntherapie	10 (3,3)	61 (20,2)
○ Anti-PD-1	9 (3,0)	59 (19,5)
▪ Anti-PD-1	0	1 (0,3)
▪ Nivolumab	7 (2,3)	41 (13,6)
▪ Pembrolizumab	2 (0,7)	17 (5,6)
○ Anti-PD-L1	0	2 (0,7)
▪ Atezolizumab	0	1 (0,3)
▪ Avelumab	0	1 (0,3)
○ Anti-CTLA-4	2 (0,7)	3 (1,0)
▪ Ipilimumab	2 (0,7)	3 (1,0)
○ Andere Immuntherapie	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Epcadostat	0	1 (0,3)
▪ Rituximab	1 (0,3)	0
• Zielgerichtete Therapie	20 (6,6)	10 (3,3)
○ VEGFR-Inhibitoren	20 (6,6)	8 (2,6)
▪ Bevacizumab	20 (6,6)	8 (2,6)
○ Andere zielgerichtete Therapien	0	2 (0,7)
▪ Nintedanib	0	2 (0,7)
• Andere systemische Krebstherapien – experimentelle Wirkstoffe	2 (0,7)	12 (4,0)

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

Folgetherapie	Nivolumab + Ipilimumab N = 303 ⁽¹⁾	Chemotherapie N = 302 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
○ ABBV-428	0	1 (0,3)
○ Anti-ICOS Agonist Antibody	0	1 (0,3)
○ Celecoxib	0	1 (0,3)
○ CRS 207	0	1 (0,3)
○ Elemene	1 (0,3)	0
○ Kräuter	0	1 (0,3)
○ INCB001158	0	1 (0,3)
○ Antineoplastisches Arzneimittel in Prüfung	0	2 (0,7)
○ MK-2118	0	1 (0,3)
○ Platin	1 (0,3)	0
○ Rad-Interferon (Studie)	0	1 (0,3)
○ Ramucirumab/ Placebo	0	4 (1,3)
○ RIMO-301	0	1 (0,3)
• Andere systemische Krebstherapie – Chemotherapie	131 (43,2)	95 (31,5)
○ Antineoplastischer Wirkstoff	2 (0,7)	0
○ Carboplatin	89 (29,4)	39 (12,9)
○ Carboplatin/Pemetrexed	1 (0,3)	0
○ Cisplatin	40 (13,2)	8 (2,6)
○ Dicanth/ Pyrdx	0	1 (0,3)
○ Docetaxel	1 (0,3)	1 (0,3)
○ Doxorubicin	2 (0,7)	1 (0,3)
○ Gemcitabine	25 (8,3)	45 (14,9)
○ Gimeracil/Oteracil/Tegafur	0	1 (0,3)
○ Irinotecan	0	2 (0,7)
○ Methotrexat	1 (0,3)	2 (0,7)
○ Paclitaxel	0	2 (0,7)
○ Pemetrexed	121 (39,9)	48 (15,9)
○ Pevonedistat	0	2 (0,7)
○ Raltitrexed	1 (0,3)	0
○ Topotecan	0	1 (0,3)
○ Vinorelbin	15 (5,0)	25 (8,3)
• Nicht zugeordnet	2 (0,7)	1 (0,3)
○ Valproat	2 (0,7)	1 (0,3)

Folgetherapie	Nivolumab + Ipilimumab N = 303 ⁽¹⁾	Chemotherapie N = 302 ⁽¹⁾
	n (%) ⁽²⁾	n (%) ⁽²⁾
CTLA-4 = Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; ITT = Intention to Treat; PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; VEGFR = Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population). (2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population. (3) Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studientherapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung). Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.		

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.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-743

Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie		
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR ⁽²⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
303	200 (66,0)	103 (34,0)	18,07 (16,82; 21,45)	302	219 (72,5)	83 (27,5)	14,09 (12,45; 16,23)	0,74 (0,61; 0,89)	0,002	3,98

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (2) Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell.
 (3) Log-rank Test stratifiziert nach Histologie gemäß IRT und Geschlecht.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie CA209-743 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,74 (95 %-KI: 0,61; 0,89), $p = 0,002$. Dies bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + Ipilimumab um 26 % gegenüber Chemotherapie.

Die mediane Überlebenszeit war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab statistisch signifikant länger als in der Chemotherapie-Gruppe. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab 18,07 Monate (95 %-KI: 16,82; 21,45) und unter Chemotherapie 14,09 Monate (95 %-KI: 12,45; 16,23). Die Patienten in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 3,98 Monaten gegenüber den Patienten unter Chemotherapie auf, wie der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in der Studie CA209-743 zu entnehmen ist (Abbildung 3).

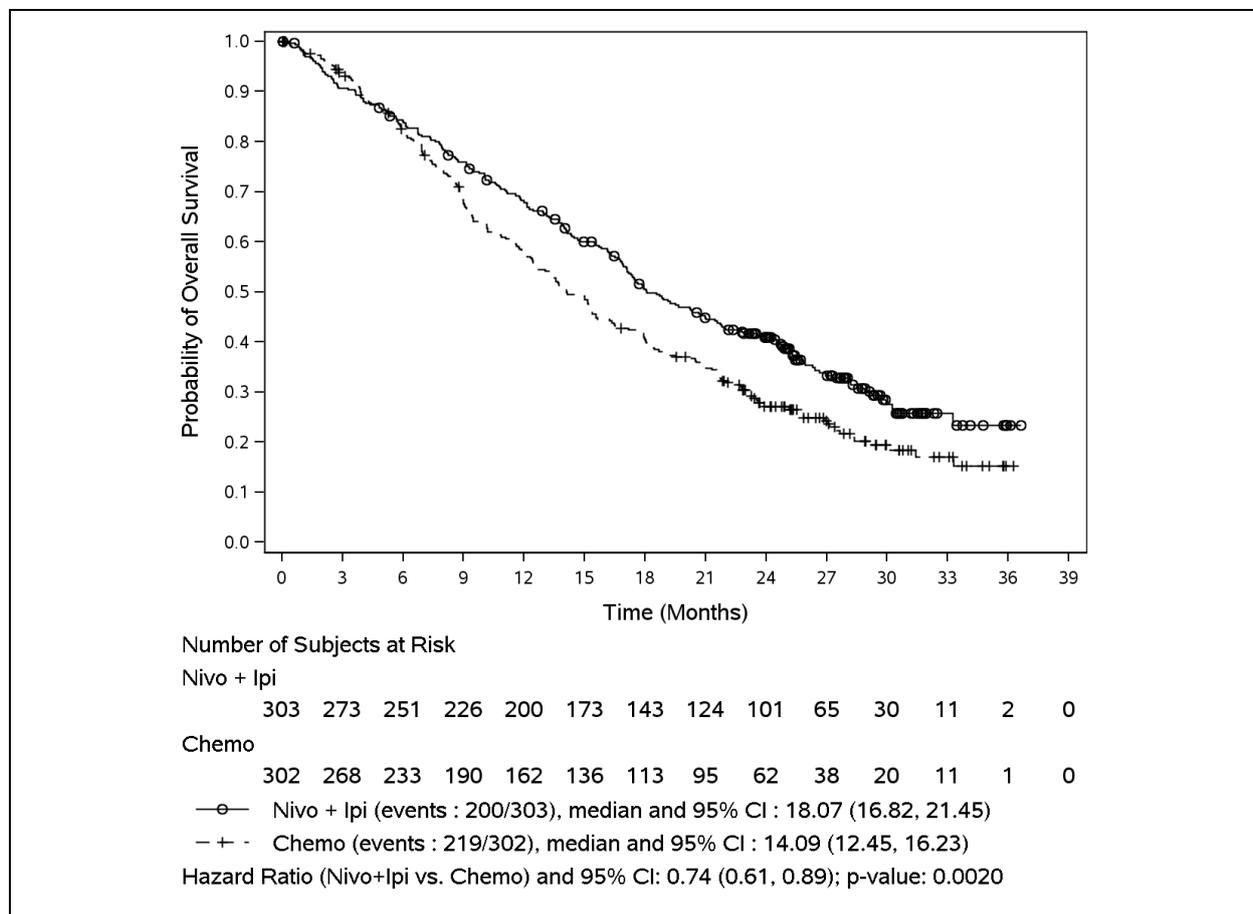


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-743

Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten in der Studie CA209-743 waren zu allen Erhebungszeitpunkten unter Nivolumab + Ipilimumab numerisch höher als unter Chemotherapie. So betrug die 1-Jahres-Überlebensrate unter Nivolumab + Ipilimumab 67,88 % (95 %-KI: 62,25 %; 72,85 %) und unter Chemotherapie 57,73 % (95 %-KI: 51,75 %; 63,24 %). Der Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate war für die weiteren

Erhebungszeitpunkte konsistent und vergrößerte sich sogar im Laufe der Studie (die 21-Monate-Überlebensrate betrug unter Nivolumab + Ipilimumab 44,51 % (95 %-KI: 38,73; 50,12) vs. 34,81 % (95 %-KI: 29,28; 40,39) unter Chemotherapie) (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-7439

Erhebungszeitpunkte	Nivolumab + Ipilimumab N = 303 Überlebensrate in % (95 %-KI) ⁽¹⁾	Chemotherapie N = 302 Überlebensrate in % (95 %-KI) ⁽¹⁾
6 Monate	84,04 (79,39; 87,72)	82,23 (77,30; 86,19)
9 Monate	76,00 (70,75; 80,44)	67,70 (61,93; 72,80)
12 Monate	67,88 (62,25; 72,85)	57,73 (51,75; 63,24)
15 Monate	60,00 (54,19; 65,32)	48,46 (42,52; 54,14)
18 Monate	50,53 (44,67; 56,10)	40,60 (34,85; 46,28)
21 Monate	44,51 (38,73; 50,12)	34,81 (29,28; 40,39)
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern		

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur Chemotherapie: HR für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,93 (95 %-KI: 0,78; 1,12), $p = 0,4444$ (Abbildung 4).

Bei der vorliegend betrachteten Indikation ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Bewertung Ansprechen-basierter Endpunkte eine Herausforderung darstellt und ungenau ausfallen kann, da sich die Tumore diffus ausbreiten und keine klar abgegrenzten Tumorränder aufweisen [28]. Auf diese Limitation wird auch von der Zulassungsbehörde FDA hingewiesen [29].

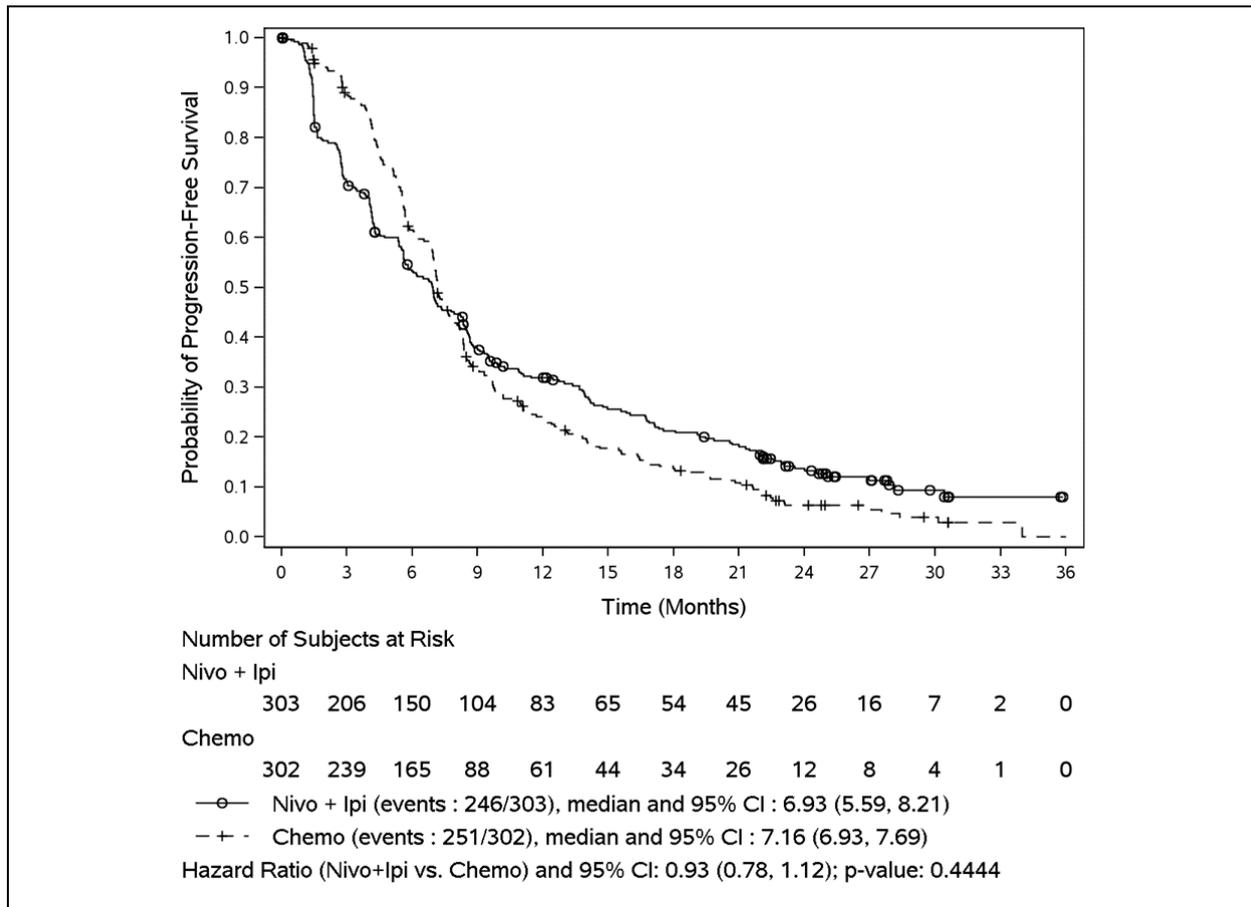


Abbildung 4: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-743

Zusatzanalyse 2: Bestes Ansprechen (BOR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Ein BICR-bestätigtes objektives Ansprechen (ORR) konnten 120 von 303 Nivolumab + Ipilimumab-Patienten (39,6%) bzw. 129 von 302 Chemotherapie-Patienten (42,7%) erzielen. Dies umfasst 1,7 % vs. 0 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 38,0 % vs. 42,7 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie, respektive (Tabelle 4-24).

Die längerfristigen Vorteile der immunonkologischen Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie zeigten sich bei Betrachtung der Dauer des Ansprechens: Zum einen verlängerte Nivolumab + Ipilimumab die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) um 4,34 Monate gegenüber Chemotherapie (11,01 Monate vs. 6,67 Monate). Zum anderen zeigten sich unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie konstant höhere Anteile der Patienten, bei denen das Ansprechen eine gewisse Mindestdauer anhielt: Unter Nivolumab + Ipilimumab konnte bei doppelt so vielen Patienten wie unter Chemotherapie ein mindestens 18 Monate andauerndes Ansprechen festgestellt werden, ein mindestens 2 Jahre andauerndes Ansprechen sogar bei viermal so vielen Patienten (Tabelle 4-25).

Für die Endpunkte BOR und DOR gelten die gleichen indikationsspezifischen Limitationen hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse wie oben für den Endpunkt PFS bereits dargestellt.

Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-743

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapie N = 302
	n (%)	n (%)
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)⁽¹⁾:		
Komplettes Ansprechen (CR)	5 (1,7)	0
Partielles Ansprechen (PR)	115 (38,0)	129 (42,7)
Stabile Erkrankung (SD)	112 (37,0)	125 (41,4)
Keine-CR/ Keine-PD	0	3 (1,0)
Progression (PD)	55 (18,2)	14 (4,6)
Nicht bestimmbar	4 (1,3)	5 (1,7)
Nicht berichtet	12 (4,0)	26 (8,6)
Objektive Ansprechrates (ORR)⁽²⁾ (95 %-KI) ⁽³⁾	120/303 (39,6%) (34,1; 45,4)	129/302 (42,7%) (37,1; 48,5)
Ungewichtete Differenz der ORR⁽⁴⁾ (95 %-KI)	-3,1% (-11,0; 4,7)	
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = Komplettes Ansprechen; KI = Konfidenzintervall; m-RECIST = modified RECIST; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; ORR = Objektive Ansprechrates; PD = Progression; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solide Tumors; SD = Stabile Erkrankung</p> <p>(1) Lt. adaptierten m-RECIST und/oder RECIST 1.1 Kriterien; Ansprechen muss bestätigt sein. (2) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR). (3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson. (4) Ungewichtete Differenz der ORR mit 95 %-KI nach Newcombe.</p>		

Tabelle 4-25: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-743

	Nivolumab + Ipilimumab N = 120	Chemotherapie N = 129
Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten		
Min, Max ⁽¹⁾	0,0+; 34,4+	0,0+ ; 30,8
Median (95 %-KI) ⁽²⁾	11,01 (8,11; 16,49)	6,67 (5,32; 7,10)
Patienten mit Ereignis ⁽³⁾ / Patienten mit Ansprechen (%) ⁽⁴⁾	74/120 (61,7)	100/129 (77,5)
Anteil der Ansprecher mit einer DOR (95 %-KI)⁽⁵⁾ von mindestens		
3 Monaten	85 % (78 %; 91 %)	82 % (74 %; 88 %)
6 Monaten	69 % (59 %; 76 %)	53 % (43 %; 61 %)
12 Monaten	47 % (37 %; 56 %)	26 % (18 %; 34 %)
18 Monaten	38 % (29 %; 47 %)	19 % (12 %; 27 %)
24 Monaten	32 % (23 %; 41 %)	8 % (3 %; 15 %)
<p>CR = Komplettes Ansprechen; DOR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; m-RECIST = modified RECIST; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit komplettem und partiellem Ansprechen; ORR = Objektive Ansprechrates; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solide Tumors</p> <p>(1) + zeigt zensierte Werte an. (2) Basierend auf Kaplan-Meier-Methode. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Ein Ereignis ist entweder eine nach adaptierten m-RECIST und/oder RECIST 1.1-Kriterien objektiv dokumentierte Progression oder Tod jeglicher Ursache. (4) Patienten mit Ansprechen werden ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) bzw. partiellem Ansprechen (PR) (= ORR). (5) Kaplan-Meier-Schätzer zur Dauer des Ansprechens.</p>		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse> entfällt

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

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-743). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso

Studie	Operationalisierung
CA209-743	<p>Bewertung von Symptomen anhand des LCSS-Meso. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die jeweils über eine 100 mm VAS (0 = bester Wert; 100 = schlechtester Wert) abgebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appetitlosigkeit • Fatigue • Husten • Dyspnoe • Schmerz <p>Aus dem Mittelwert dieser fünf Symptomskalen wird als Summen-Score der Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome berechnet.</p> <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach der Ausgangserhebung (Baseline) während der ersten 12 Wochen alle 2 Wochen (Nivolumab + Ipilimumab-Arm), bzw. alle 3 Wochen (Chemotherapie-Arm), danach alle 6 Wochen für 12 Monate und im Anschluss alle 12 Wochen bis zum Studienende (Nivolumab + Ipilimumab-Arm) bzw. bis zur Progression (Chemotherapie-Arm) sowie im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Dauerhafte Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um mindestens die MID ohne anschließende Verbesserung zu einer Veränderung zum Ausgangswert < MID oder eine Verschlechterung um mindestens die MID und keine nachfolgenden Werte mehr. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem werden Patienten ohne Daten zu einem Erhebungszeitpunkt zu Studienbeginn zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G
HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to Treat; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; MID = Minimal Important Difference; mm = Millimeter; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; VAS = Visuelle Analogskala	

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso) in CA209-743

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-743	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der LCSS-Meso ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS-Meso konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-28: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Meso-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-743

Berücksichtigungsanteil LCSS-Meso	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten)⁽²⁾
Studienbeginn und ein weiterer Erhebungszeitpunkt ⁽³⁾	258/303 (85,1%)	233/302 (77,2%)
Studienbeginn	270/303 (89,1%)	245/302 (81,1%)
Woche 2	221/285 (77,5%)	-

Berücksichtigungsanteil LCSS-Meso	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten)⁽²⁾
Woche 3	-	232/273 (85,0%)
Woche 4	201/264 (76,1%)	-
Woche 6	201/251 (80,1%)	218/261 (83,5%)
Woche 8	176/232 (75,9%)	-
Woche 9	-	205/252 (81,3%)
Woche 10	180/224 (80,4%)	-
Woche 12	186/211 (88,2%)	197/223 (88,3%)
Woche 18	166/187 (88,8%)	98/105 (93,3%)
Woche 24	145/164 (88,4%)	14/14 (100,0%)
Woche 30	120/140 (85,7%)	26/27 (96,3%)
Woche 36	99/117 (84,6%)	10/10 (100,0%)
Woche 42	86/101 (85,1%)	3/10 (30,0%)
Woche 48	78/86 (90,7%)	5/8 (62,5%)
Woche 60	60/70 (85,7%)	2/6 (33,3%)
Woche 72	48/57 (84,2%)	1/1 (100,0%)
Woche 84	37/41 (90,2%)	0/0 (0,0%)
Woche 96	27/31 (87,1%)	0/0 (0,0%)
Woche 108	6/9 (66,7%)	0/0 (0,0%)
Woche 120	2/2 (100,0%)	0/0 (0,0%)
Follow-Up 1	131/141 (92,9%)	147/151 (97,4%)
Follow-Up 2	105/113 (92,9%)	119/125 (95,2%)
LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation		
(1) Die Erhebung der LCSS-Meso zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist bzw. die Follow-Up-Besuche abschließt.		
(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.		
(3) Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn.		

Der Anteil der auswertbaren Patienten des LCSS-Meso-Fragebogens lag unter Nivolumab + Ipilimumab zu jedem Erhebungszeitpunkt über 70 % (ausgenommen Woche 108 bei geringer Anzahl Patienten mit erwarteter Erhebung). Unter Chemotherapie betrug der Anteil der auswertbaren Patienten erstmals ab Woche 42 unter 70 %. Diesbezüglich ist die

rückläufige Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung bereits ab Woche 24 zu berücksichtigen, die auf das für 6 Zyklen geplante Chemotherapieregime zurückzuführen ist (Tabelle 4-28).

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso) aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm

LCSS-Meso	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
Appetitlosigkeit	303	70 (23,1%)	233 (76,9%)	27,76 (22,18; N.A.)	302	68 (22,5%)	234 (77,5%)	8,84 (7,89; N.A.)	0,565 (0,391; 0,817) 0,0024	18,92
Fatigue	303	89 (29,4%)	214 (70,6%)	20,96 (13,57; N.A.)	302	93 (30,8%)	209 (69,2%)	7,92 (7,36; N.A.)	0,538 (0,391; 0,742) 0,0002	13,04
Husten	303	59 (19,5%)	244 (80,5%)	27,76 (23,56; N.A.)	302	49 (16,2%)	253 (83,8%)	10,38 (8,02; N.A.)	0,611 (0,401; 0,933) 0,0224	17,38
Dyspnoe	303	76 (25,1%)	227 (74,9%)	25,82 (20,73; N.A.)	302	60 (19,9%)	242 (80,1%)	12,22 (8,02; N.A.)	0,771 (0,536; 1,109) 0,1605	13,60
Schmerz	303	69 (22,8%)	234 (77,2%)	N.A. (19,48; N.A.)	302	59 (19,5%)	243 (80,5%)	12,22 (8,02; N.A.)	0,613 (0,415; 0,903) 0,0133	N.A.
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	303	64 (21,1%)	239 (78,9%)	N.A. (22,18; N.A.)	302	59 (19,5%)	243 (80,5%)	12,22 (8,02; N.A.)	0,577 (0,389; 0,856) 0,0063	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn als Kovariate.

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso) zeigte sich, bei zwischen den Studienarmen vergleichbaren Ausgangswerten (siehe separater Anhang 4-G), für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome um 15 mm für fünf der sechs Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie:

- Appetitlosigkeit: 0,565 (95 %-KI: 0,391; 0,817); $p = 0,0024$,
- Fatigue: 0,538 (95 %-KI: 0,391; 0,742); $p = 0,0002$,
- Husten: 0,611 (95 %-KI: 0,401; 0,933); $p = 0,0224$,
- Schmerz: 0,613 (95 %-KI: 0,415; 0,903); $p = 0,0133$,
- Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome:
0,577 (95 %-KI: 0,389; 0,856); $p = 0,0063$

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 39 % bis 46 % durch Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 13,04 bis 18,92 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe (Tabelle 4-29). Für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome zeigte sich konsistent hierzu ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR 0,577 (95 %-KI: 0,389; 0,856); $p = 0,0063$) (Tabelle 4-29).

In der Sensitivitätsanalyse des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) zeigte sich eine Reduktion des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS Meso (d. h. geringere Symptomatik) in der Nivolumab + Ipilimumab-Gruppe bis Woche 18. Im weiteren Verlauf entwickelte sich der Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome zurück auf das Niveau zu Studienbeginn. In der Chemotherapie-Gruppe zeigte sich ab Woche 18 eine Erhöhung des Index-Werts der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS-Meso (d. h. vermehrte Symptomatik) über die Zeit (siehe Abbildung 6).

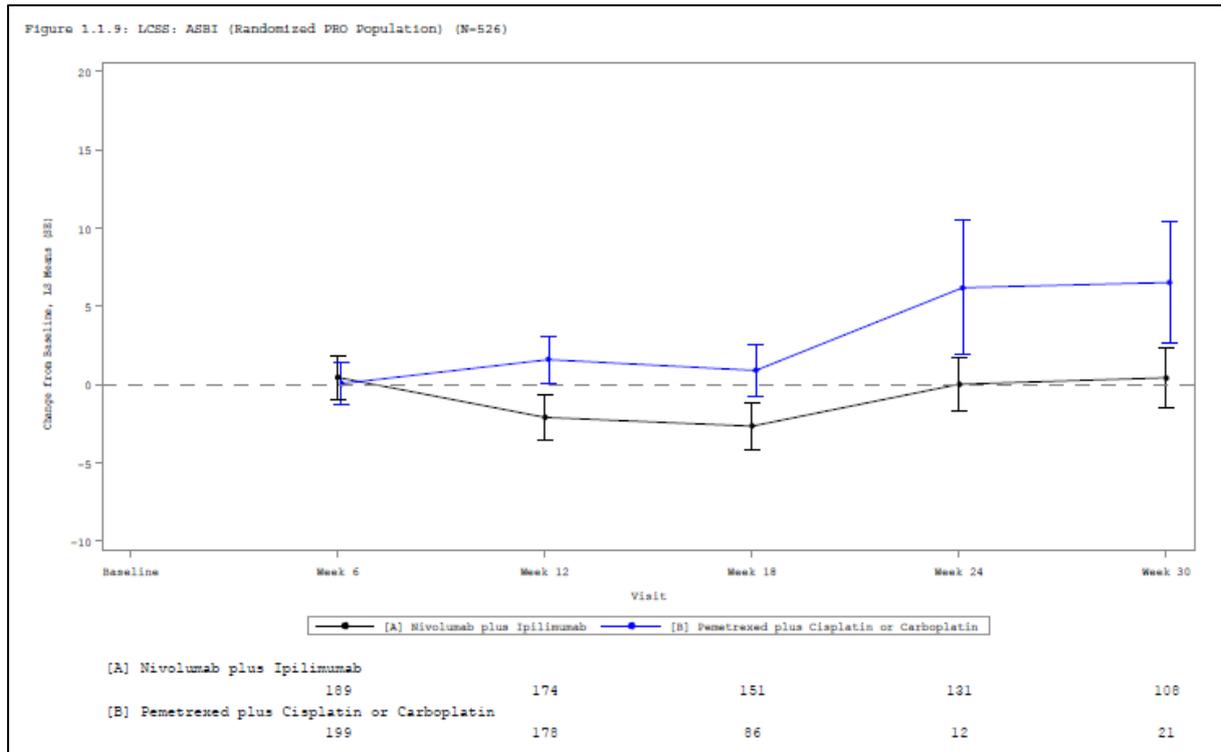


Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf zum Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso - Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome aus CA209-743

Es werden nur Zeitpunkte mit ≥ 10 Patienten in beiden Studienarmen dargestellt.

In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die von BMS präspezifizierte MID von 10 mm wird der statistisch signifikante Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie für die Skalen Appetitlosigkeit, Fatigue, Schmerz und Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome bestätigt. Die Ergebnisse bezüglich der Skalen Husten und Dyspnoe waren gleichgerichtet zur Hauptanalyse (Tabelle 4-30).

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

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso) aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm

LCSS-Meso	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
Appetitlosigkeit	303	85 (28,1%)	218 (71,9%)	24,18 (13,40; N.A.)	302	81 (26,8%)	221 (73,2%)	8,02 (7,69; 8,84)	0,581 (0,415; 0,813) 0,0015	16,16
Fatigue	303	104 (34,3%)	199 (65,7%)	15,67 (11,73; 23,03)	302	112 (37,1%)	190 (62,9%)	7,43 (7,10; 7,98)	0,511 (0,381; 0,686) <0,0001	8,24
Husten	303	87 (28,7%)	216 (71,3%)	20,27 (16,59; 27,76)	302	54 (17,9%)	248 (82,1%)	8,84 (8,02; N.A.)	0,923 (0,638; 1,337) 0,6725	11,43
Dyspnoe	303	99 (32,7%)	204 (67,3%)	19,61 (12,62; N.A.)	302	75 (24,8%)	227 (75,2%)	8,28 (7,72; N.A.)	0,842 (0,612; 1,161) 0,2941	11,33
Schmerz	303	85 (28,1%)	218 (71,9%)	20,96 (12,62; N.A.)	302	72 (23,8%)	230 (76,2%)	12,22 (7,69; N.A.)	0,670 (0,475; 0,946) 0,0228	8,74
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	303	87 (28,7%)	216 (71,3%)	20,14 (15,47; N.A.)	302	76 (25,2%)	226 (74,8%)	8,02 (7,69; 12,22)	0,605 (0,429; 0,852) 0,0040	12,12

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn als Kovariate.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-743	<p>Bewertung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS, einer Subskala (Domäne) des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach der Ausgangserhebung (Baseline) während der ersten 12 Wochen alle 2 Wochen (Nivolumab + Ipilimumab-Arm), bzw. alle 3 Wochen (Chemotherapie-Arm), danach alle 6 Wochen für 12 Monate und im Anschluss alle 12 Wochen bis zum Studienende (Nivolumab + Ipilimumab-Arm) bzw. bis zur Progression (Chemotherapie-Arm) sowie im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2) und den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. <p>Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Dauerhafte Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um mindestens die MID ohne anschließende Verbesserung zu einer Veränderung zum Ausgangswert < MID oder eine Verschlechterung um mindestens die MID und keine nachfolgenden Werte mehr. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem werden Patienten ohne Daten zu einem Erhebungszeitpunkt zu Studienbeginn zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G • Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G <p>Analysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite finden sich im separaten Anhang 4-G.</p>
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to Treat; MID = Minimal Important Difference; mm = Millimeter; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; VAS = Visuelle Analogskala</p>	

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS in CA209-743

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-743	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-33: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-743

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten)⁽²⁾
Studienbeginn und ein weiterer Erhebungszeitpunkt ⁽³⁾	272/303 (89,8%)	247/302 (81,8%)
Studienbeginn	281/303 (92,7%)	261/302 (86,4%)
Woche 2	229/285 (80,4%)	-
Woche 3	-	238/273 (87,2%)
Woche 4	213/264 (80,7%)	-
Woche 6	203/251 (80,9%)	231/261 (88,5%)
Woche 8	182/232 (78,4%)	-
Woche 9	-	211/252 (83,7%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Nivolumab + Ipilimumab	Chemotherapie
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten)⁽²⁾
Woche 10	190/224 (84,8%)	-
Woche 12	191/211 (90,5%)	203/223 (91,0%)
Woche 18	168/187 (89,8%)	104/105 (99,0%)
Woche 24	147/164 (89,6%)	14/14 (100,0%)
Woche 30	121/140 (86,4%)	27/27 (100,0%)
Woche 36	100/117 (85,5%)	10/10 (100,0%)
Woche 42	89/101 (88,1%)	10/10 (100,0%)
Woche 48	79/86 (91,9%)	8/8 (100,0%)
Woche 60	63/70 (90,0%)	6/6 (100,0%)
Woche 72	52/57 (91,2%)	1/1 (100,0%)
Woche 84	38/41 (92,7%)	0/0 (0,0%)
Woche 96	28/31 (90,3%)	0/0 (0,0%)
Woche 108	7/9 (77,8%)	0/0 (0,0%)
Woche 120	2/2 (100,0%)	0/0 (0,0%)
Follow-Up 1	141/141 (100,0%)	151/151 (100,0%)
Follow-Up 2	113/113 (100,0%)	124/125 (99,2%)
Überlebens-Follow-Up 1	74/74 (100,0%)	94/94 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 2	55/55 (100,0%)	82/82 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 3	42/42 (100,0%)	61/61 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 4	32/32 (100,0%)	57/57 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 5	19/19 (100,0%)	46/46 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 6	17/17 (100,0%)	38/38 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 7	10/10 (100,0%)	20/20 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 8	6/6 (100,0%)	13/13 (100,0%)
Überlebens-Follow-Up 9	3/3 (100,0%)	10/10 (100,0%)
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		
(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).		
(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.		
(3) Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn.		

Der Anteil der auswertbaren Patienten des EQ-5D-Fragebogens lag in beiden Studienarmen zu jedem Erhebungszeitpunkt über 70 % (Ausnahme: ab Woche 84 unter Chemotherapie ohne Patienten mit erwarteter Erhebung). Die rückläufige Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ab Woche 24 ist dabei zu berücksichtigen und auf das für 6 Zyklen geplante Chemotherapieregime zurückzuführen.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

EQ-5D (MID)	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
EQ-5D-VAS (7)	303	115 (38,0%)	188 (62,0%)	18,89 (16,33; 25,82)	302	134 (44,4%)	168 (55,6%)	12,68 (9,95; 15,01)	0,665 (0,516; 0,857) 0,0016	6,21
Sensitivitätsanalyse 1										
EQ-5D-VAS (10)	303	107 (35,3%)	196 (64,7%)	20,14 (18,04; 26,09)	302	130 (43,0%)	172 (57,0%)	12,85 (10,32; 15,70)	0,631 (0,486; 0,819) 0,0005	7,29
AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; VAS = visueller Analogskalenwert (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn als Kovariate.										

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich, bei zwischen den Studienarmen vergleichbaren Ausgangswerten (siehe separater Anhang 4-G), für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,665 (95 %-KI: 0,516; 0,857); $p=0,0016$. Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 34 % durch Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 6,21 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe. Dieses Ergebnis wird in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bestätigt (Tabelle 4-34).

In der Sensitivitätsanalyse des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) zeigte sich eine Erhöhung des EQ-5D-VAS-Werts (d. h. verbesserter Gesundheitszustand) in der Nivolumab + Ipilimumab-Gruppe bis Woche 18. Im weiteren Verlauf entwickelte sich der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zurück auf das Niveau zu Studienbeginn. In der Chemotherapie-Gruppe zeigte sich bis Woche 12 eine Reduktion des EQ-5D-VAS-Werts (d. h. verminderter Gesundheitszustand). Ab Woche 24 entwickelte sich der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Chemotherapie-Gruppe zurück auf das Niveau zu Studienbeginn (siehe Abbildung 7).

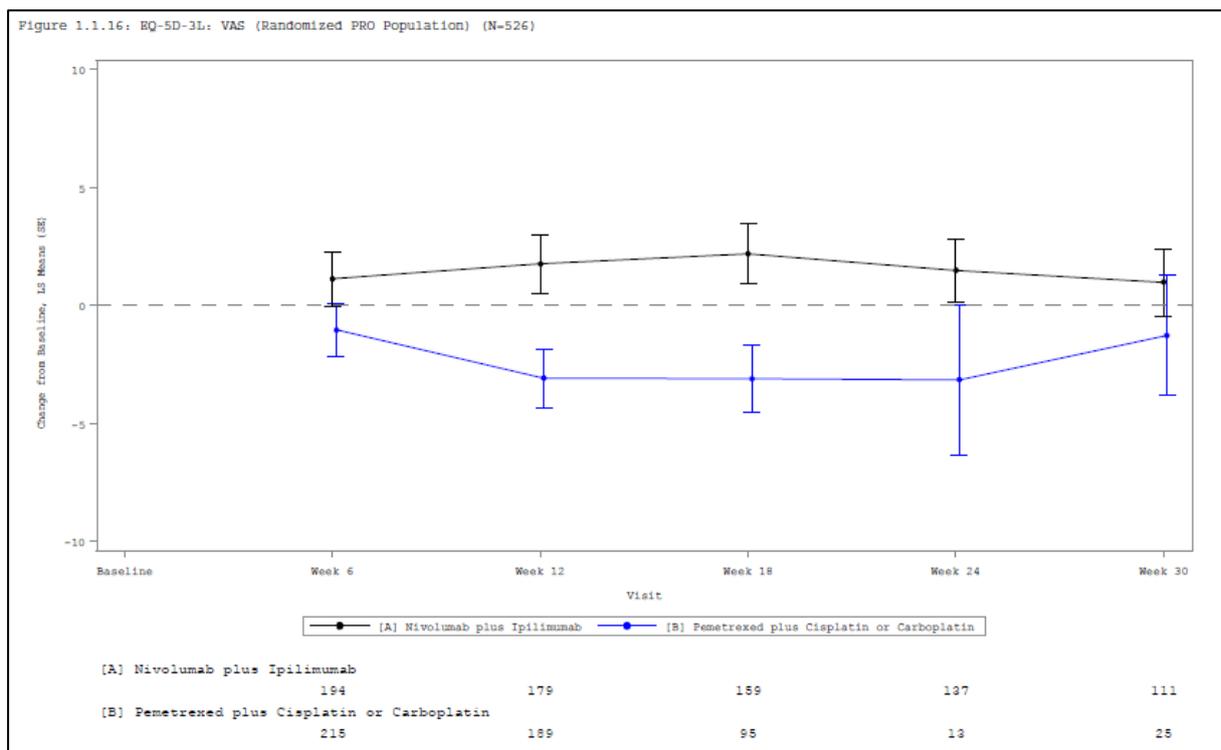


Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-743

Es werden nur Zeitpunkte mit ≥ 10 Patienten in beiden Studienarmen dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Lebensqualität

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
CA209-743	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des LCSS-Meso. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt, die jeweils über eine 100 mm VAS (0 = schlechtester Wert; 100 = bester Wert) abgebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptombelastung gemäß LCSS-Meso • Aktivitätsbeeinträchtigung gemäß LCSS-Meso • Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso <p>Aus den drei Skalen wird als Summen-Score der Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems berechnet.</p> <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach der Ausgangserhebung (Baseline) während der ersten 12 Wochen alle 2 Wochen (Nivolumab + Ipilimumab-Arm), bzw. alle 3 Wochen (Chemotherapie-Arm), danach alle 6 Wochen für 12 Monate und im Anschluss alle 12 Wochen bis zum Studienende (Nivolumab + Ipilimumab-Arm) bzw. bis zur Progression (Chemotherapie-Arm) sowie im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). <p>Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Dauerhafte Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um mindestens die MID ohne anschließende Verbesserung zu einer Veränderung zum Ausgangswert < MID oder eine Verschlechterung um mindestens die MID und keine nachfolgenden Werte mehr. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem werden Patienten ohne Daten zu einem Erhebungszeitpunkt zu Studienbeginn zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G • Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe separater Anhang 4-G <p>Zusatzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert um 0,08 Einheiten
<p>HR = Hazard Ratio; ITT = Intention to Treat; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma daptation; MID = Minimal Important Difference; mm = Millimeter; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; VAS = Visuelle Analogskala</p>	

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in CA209-743

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-743	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der LCSS-Meso ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des LCSS-Fragebogens sind in Tabelle 4-28 beschrieben.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert)

LCSS-Meso	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
Symptombelastung	303	70 (23,1%)	233 (76,9%)	25,82 (20,27; N.A.)	302	69 (22,8%)	233 (77,2%)	12,22 (8,02; N.A.)	0,616 (0,429; 0,884) 0,0085	13,60
Aktivitätsbeeinträchtigung	303	75 (24,8%)	228 (75,2%)	25,82 (15,18; N.A.)	302	72 (23,8%)	230 (76,2%)	8,15 (7,66; N.A.)	0,592 (0,415; 0,844) 0,0038	17,67
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	303	80 (26,4%)	223 (73,6%)	25,82 (17,05; N.A.)	302	76 (25,2%)	226 (74,8%)	8,15 (7,85; N.A.)	0,621 (0,441; 0,875) 0,0064	17,67
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	303	74 (24,4%)	229 (75,6%)	25,82 (17,05; N.A.)	302	65 (21,5%)	237 (78,5%)	12,22 (8,02; N.A.)	0,640 (0,444; 0,921) 0,0163	13,60

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn als Kovariate.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso zeigte sich, bei zwischen den Studienarmen vergleichbaren Ausgangswerten (siehe separater Anhang 4-G), für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) für alle vier Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie:

- Symptombelastung: 0,616 (95 %-KI: 0,429; 0,884); $p = 0,0085$
- Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,592 (95 %-KI: 0,415; 0,844); $p = 0,0038$
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,621 (95 %-KI: 0,441; 0,875); $p = 0,0064$
- Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: 0,640 (95 %-KI: 0,444; 0,921); $p = 0,0163$

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 36 % bis 41 % durch Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie (Tabelle 4-37). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab für die Skalen Symptombelastung und Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems um 13,60 Monate und für die Skalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 17,67 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe (Tabelle 4-37).

In der Sensitivitätsanalyse des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) zeigte sich eine Erhöhung des Index-Werts der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS-Meso (d. h. verbesserte Lebensqualität) in der Nivolumab + Ipilimumab-Gruppe bis Woche 12. Im weiteren Verlauf entwickelte sich der Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems zurück auf das Niveau zu Studienbeginn. In der Chemotherapie-Gruppe zeigte sich ab Woche 18 eine deutliche Reduktion (d. h. verringerte Lebensqualität) und ab Woche 24 eine Erhöhung des Index-Werts der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS-Meso über die Zeit (siehe Abbildung 8).

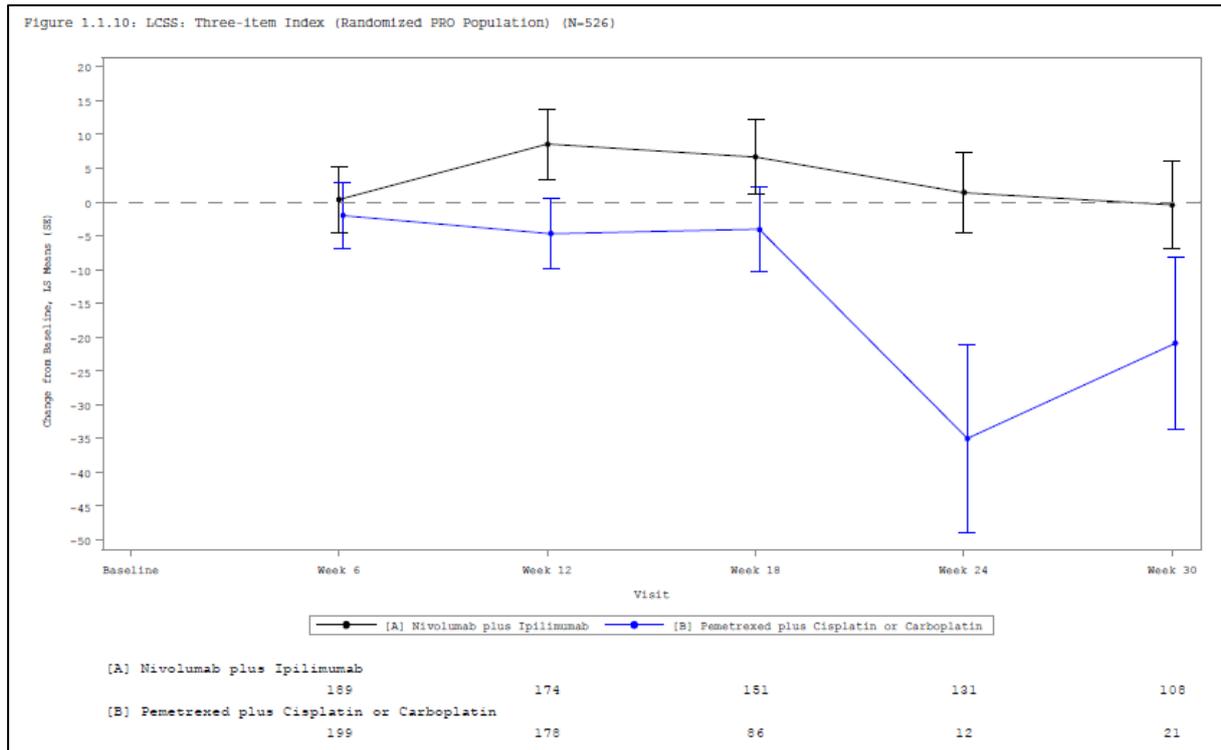


Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso - Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems aus CA209-743

Es werden nur Zeitpunkte mit ≥ 10 Patienten in beiden Studienarmen dargestellt.

In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm (Index-Wert) wird der statistisch signifikante Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie für alle vier Skalen bestätigt (Tabelle 4-38).

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

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm (Index-Wert)

LCSS-Meso	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
Symptombelastung	303	86 (28,4%)	217 (71,6%)	24,25 (13,57; N.A.)	302	91 (30,1%)	211 (69,9%)	7,72 (7,52; 8,80)	0,570 (0,414; 0,785) 0,0006	16,53
Aktivitätsbeeinträchtigung	303	85 (28,1%)	218 (71,9%)	20,27 (13,01; N.A.)	302	93 (30,8%)	209 (69,2%)	7,72 (7,43; 12,22)	0,534 (0,387; 0,737) 0,0001	12,55
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	303	102 (33,7%)	201 (66,3%)	16,36 (11,60; 24,90)	302	93 (30,8%)	209 (69,2%)	8,02 (7,52; 8,38)	0,641 (0,472; 0,871) 0,0044	8,34
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	303	88 (29,0%)	215 (71,0%)	20,27 (13,04; N.A.)	302	80 (26,5%)	222 (73,5%)	8,15 (7,66; N.A.)	0,687 (0,496; 0,951) 0,0238	12,12
AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht										
(1) Anzahl der randomisierten Patienten.										
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.										
(3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn als Kovariate.										

Zusatzanalyse: Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

Die Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-Fragebogens sind in Tabelle 4-33 beschrieben.

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

Tabelle 4-39: Zusatzanalyse zum Endpunkt Lebensqualität: Ergebnisse für generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert aus CA209-743 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 0,08 Einheiten

EQ-5D	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	303	110 (36,3%)	193 (63,7%)	20,27 (17,61; 27,10)	302	137 (45,4%)	165 (54,6%)	13,54 (10,15; 16,07)	0,611 (0,474; 0,789) 0,0002	6,73

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.
 (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn als Kovariate.

Die Zusatzanalyse zur generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert untermauert die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso: Auch für die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert zeigte sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,611 (95 %-KI: 0,474; 0,789); $p = 0,0002$. Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung der generischen Lebensqualität um 39 % durch Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie (Tabelle 4-39).

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Verträglichkeit

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-743	<p data-bbox="316 383 1401 533">Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Versterben ohne UE werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p data-bbox="316 544 480 577">Hauptanalyse</p> <p data-bbox="316 584 1254 640">Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.</p> <p data-bbox="316 651 911 685">Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul data-bbox="368 692 1401 1715" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 692 1401 748">○ Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. <li data-bbox="368 831 1401 887">○ UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <li data-bbox="368 898 1401 954">○ Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul data-bbox="464 1037 1401 1715" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="464 1037 679 1070">○ zum Tod führte <li data-bbox="464 1077 1401 1200">○ lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) <li data-bbox="464 1211 1401 1290">○ eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) <li data-bbox="464 1301 1294 1335">○ in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte <li data-bbox="464 1346 1007 1379">○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war <li data-bbox="464 1391 1401 1715">○ ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf eine angemessene medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährden könnte oder eine Intervention erforderte [z. B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung in einer Notaufnahme oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). <p data-bbox="368 1727 1401 1816">Die vermutete Übertragung eines infektiösen Agens (pathogen oder nicht) über die Studienmedikation war als SUE anzusehen. Gleiches galt für die Ereignisse Schwangerschaft, Überdosierung, Krebs und potentieller arzneimittelinduzierter Leberschaden.</p> <p data-bbox="368 1827 1401 1917">Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde.</p> <p data-bbox="368 1928 1401 1980">SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Der Therapieabbruch ist definiert als Abbruch mindestens eines Wirkstoffs (primäre Definition).</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 22.1.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p> <p>Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde für die Analyse eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms, die Progress oder Metastase oder Mesotheliom enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Fortschreiten des MPM zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des MPM darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Disease progression (Progression der Erkrankung) ○ Lymphangiosis carcinomatosa (Lymphangiosis carcinomatosa) ○ Malignant neoplasm progression (Progression einer bösartigen Neubildung) ○ Malignant pleural effusion (Maligner Pleuraerguss) ○ Mesothelioma (Mesotheliom) ○ Mesothelioma malignant (Malignes Mesotheliom) ○ Metastases to bone (Knochenmetastasen) ○ Metastases to central nervous system (Metastasen im Zentralnervensystem) ○ Metastases to kidney (Nierenmetastasen) ○ Metastases to large intestine (Dickdarmmetastasen) ○ Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen) ○ Metastases to pleura (Pleurametastasen) ○ Metastases to spine (Wirbelsäulenmetastasen) ○ Neoplasm progression (Progression einer Neubildung) ○ Pericardial effusion malignant (Maligner Perikarderguss) ○ Pericarditis malignant (Maligne Perikarditis) ○ Pleural mesothelioma (Pleuramesotheliom) ○ Spinal cord compression (Rückenmarkskompression) ○ Superior vena cava syndrome (Obere Einflusstauung) <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung für Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition):

Studie	Operationalisierung
	<p>Im Nivolumab + Ipilimumab-Arm war der Abbruch so definiert, dass beide Wirkstoffe abgebrochen werden mussten (sekundäre Definition).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress): Jegliches UE, Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE (primäre und sekundäre Definition) <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ UE von besonderem Interesse (AESI): spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) und weitere UE von besonderem Interesse (OESI): siehe separater Anhang 4-G ○ UE auf SOC/PT-Ebene (inkl. Progress): siehe separater Anhang 4-G
<p>AESI = UE von besonderem Interesse; BMS = Bristol-Myers Squibb; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR = Hazard Ratio; imUE = Spezifische immunvermittelte UE; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MPM = Malignes Pleuramesotheliom; NCI = National Cancer Institute; OESI = Weitere UE von besonderem Interesse; PT = Preferred Term; select UE = Spezifische(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); SOC = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>	

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-743

Studie CA209-743	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE Grad ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Spezifische immunvermittelte UE (imUE)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Spezifische UE (select UE)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Weitere UE von besonderem Interesse (OESI)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE auf SOC/PT-Ebene	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PT = Preferred Terms; SOC = System Organ Class; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: 584/605 (96,5 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer war im Nivolumab + Ipilimumab-Arm deutlich länger als im Chemotherapie-Arm: Median 5,55 Monate vs. 3,48 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI: spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-743 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie		
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	300	298 (99,3)	2 (0,7)	0,26 (0,20; 0,39)	284	276 (97,2)	8 (2,8)	0,13 (0,10; 0,20)	0,869 (0,736; 1,025)	0,1009	0,13
UE Grad ≥ 3	300	178 (59,3)	122 (40,7)	7,13 (5,26; 9,79)	284	139 (48,9)	145 (51,1)	6,77 (3,55; N.A.)	0,907 (0,718; 1,147)	0,4178	0,36
schwerwiegende UE	300	163 (54,3)	137 (45,7)	9,33 (7,56; 12,52)	284	77 (27,1)	207 (72,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,744 (1,312; 2,319)	0,0001	N.A.
Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition) ⁽³⁾	300	92 (30,7)	208 (69,3)	22,11 (17,58; N.A.)	284	58 (20,4)	226 (79,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,986 (0,687; 1,413)	0,9345	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; IRT = Interactive Response Technology; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach Histologie gemäß IRT und Geschlecht.
(3) Therapieabbruch mindestens eines Wirkstoffs.

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des MPM repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Chemotherapie (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,869 (95 %-KI: 0,736; 1,025); $p = 0,1009$ bzw. 0,907 (95 %-KI: 0,718; 1,147); $p = 0,4178$ bzw. 0,986 (95 %-KI: 0,687; 1,413); $p = 0,9345$). Für diese Analyse zeigte sich für schwerwiegende UE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR = 1,744 (95 %-KI: 1,312; 2,319); $p = 0,0001$) (Tabelle 4-42).

In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen UE (sekundäre Definition) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,669 (95 %-KI: 0,450; 0,994); $p = 0,0450$) (Tabelle 4-43).

Weiterhin zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) für schwerwiegende UE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR = 1,446 (95 %-KI: 1,122, 1,862); $p = 0,0042$). Für Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Chemotherapie (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,698 (95 %-KI: 0,477; 1,023); $p = 0,0634$). Für die übrigen UE waren die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse und der Hauptanalyse konsistent (Tabelle 4-44).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-743 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ⁽³⁾	300	73 (24,3)	227 (75,7)	N.A. (21,68; N.A.)	284	58 (20,4)	226 (79,6)	N.A. (N.A., N.A.)	0,669 (0,450; 0,994)	0,0450	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach Histologie gemäß IRT und Geschlecht.
(3) Therapieabbruch beider Wirkstoffe im Nivolumab + Ipilimumab-Arm.

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des MPM repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

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

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) aus CA209-743 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	300	299 (99,7)	1 (0,3)	0,26 (0,20; 0,39)	284	279 (98,2)	5 (1,8)	0,13 (0,10; 0,20)	0,870 (0,738; 1,026)	0,1021	0,13
UE Grad \geq 3	300	200 (66,7)	100 (33,3)	6,11 (4,21; 8,11)	284	158 (55,6)	126 (44,4)	4,99 (3,06; 6,54)	0,878 (0,704; 1,095)	0,2498	1,12
schwerwiegende UE	300	187 (62,3)	113 (37,7)	7,89 (5,26; 9,66)	284	105 (37,0)	179 (63,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,446 (1,122; 1,862)	0,0042	N.A.
Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition) ⁽³⁾	300	98 (32,7)	202 (67,3)	21,68 (17,02; N.A.)	284	61 (21,5)	223 (78,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,001 (0,705; 1,421)	0,9990	N.A.
Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ⁽⁴⁾	300	79 (26,3)	221 (73,7)	N.A. (19,98; N.A.)	284	61 (21,5)	223 (78,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,698 (0,477; 1,023)	0,0634	N.A.

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

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR ⁽¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
<p>AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell. (2) Log-rank Test stratifiziert nach Histologie gemäß IRT und Geschlecht. (3) Therapieabbruch mindestens eines Wirkstoffs. (4) Therapieabbruch beider Wirkstoffe im Nivolumab + Ipilimumab-Arm.</p>											

Weitere Analysen: UE auf SOC/PT-Ebene sowie zu UE von besonderem Interesse (AESI)

Die weiteren Analysen zu UE von besonderem Interesse (AESI) sowie zu UE auf SOC/PT-Ebene (siehe Abschnitt 4.2.5.4) werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die Einordnung von und der Umgang mit UE ist in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

UE von besonderem Interesse (AESI)

Erwartungsgemäß traten spezifische UE (select UE), spezifische immunvermittelte UE (imUE) und weitere UE von besonderem Interesse (OESI) vor allem bei der Behandlung mit Immuntherapeutika auf, wobei OESI nur bei 4,3 % der Patienten in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab vorkamen.

Für die gesamte Studienpopulation von CA209-743 wurden diese UE genauer analysiert: Die meisten spezifischen UE und imUE unter Nivolumab + Ipilimumab waren jedoch vom Grad 1 oder 2 (außer in zwei imUE-Kategorien (Hepatitis und Nephritis/Nierenfunktionsstörung), in denen die meisten Ereignisse vom Grad 3-4 waren).

Unter Nivolumab + Ipilimumab auftretende, spezifische UE (select UE) und imUE – einschließlich der Grade 3 und 4 – waren mit den etablierten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement gut behandelbar. Mit Ausnahme der endokrinen UE waren die meisten im Zusammenhang mit Nivolumab + Ipilimumab stehenden spezifischen UE und imUE reversibel; die mediane Zeit bis zum Abklingen der UE reichte von 0,14 bis 12,14 Wochen für spezifische UE und von 0,14 bis 17,14 Wochen für imUE. Einige endokrine spezifische UE und imUE wurden aufgrund der anhaltenden Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie als noch nicht abgeklungen betrachtet.

UE auf SOC/PT-Ebene

Erwartungsgemäß traten einzelne UE nach SOC bzw. nach PT häufiger unter Nivolumab + Ipilimumab und andere UE nach SOC bzw. nach PT häufiger unter Chemotherapie auf. Dies ist größtenteils im Einklang mit dem unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Therapieregime und spiegelt deren spezifisches Nebenwirkungsspektrum wider.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – CA209-743

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-45 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkte Studie CA209-743	Altersgruppe	Geschlecht	Ethnie	Region	ECOG Performance Status	Tumorhistologie lt. IVRS	Krankheitsstadium	Raucherstatus	Vorherige Radiotherapie	Vorherige systemische Therapie	PD-L1-Status
Endpunkt Mortalität											
Gesamtüberleben	● ⁽¹⁾	●	●	●	●	●	●	●	●	● ⁽²⁾	●
Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso											
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Appetitlosigkeit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Husten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Dyspnoe	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Schmerz	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Endpunkte Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS											
EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso											
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Symptombelastung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○

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

Endpunkte Studie CA209-743	Altersgruppe	Geschlecht	Ethnie	Region	ECOG Performance Status	Tumorhistologie lt. IVRS	Krankheitsstadium	Raucherstatus	Vorherige Radiotherapie	Vorherige systemische Therapie	PD-L1-Status
Aktivitätsbeeinträchtigung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Endpunkte Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien											
Jegliches UE	● ⁽¹⁾	●	●	●	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
UE Grad ≥ 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○
Abbruch wegen UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d. ⁽²⁾	○

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

Endpunkte											
Studie CA209-743											
	Altersgruppe	Geschlecht	Ethnie	Region	ECOG Performance Status	Tumorhistologie lt. IVRS	Krankheitsstadium	Raucherstatus	Vorherige Radiotherapie	Vorherige systemische Therapie	PD-L1-Status
<p>● = Gemäß Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse; AESI = adverse event(s) of special interest; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - visueller Analogskalenwert; IVRS = Interactive Voice Recognition System; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Die für die Endpunkte Gesamtüberleben (< 65 vs. ≥ 65 vs. ≥65 - < 75 vs. ≥75) bzw. Verträglichkeit (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥75 - < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) gemäß SAP definierten Subgruppenmerkmale bzgl. Altersgruppe sind statistisch nicht sinnvoll, weil Patienten doppelt gezählt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das Subgruppenmerkmal Altersgruppe daher wie in Tabelle 4-4 beschrieben ausgewertet.</p> <p>(2) Für das Subgruppenmerkmal Vorherige systemische Therapie war in der Subgruppe Ja nur 1 Patient dokumentiert (Nivolumab + Ipilimumab-Arm). Dieser Patient erhielt Bevacizumab tatsächlich als Folgetherapie, allerdings wurde ein falsches Startdatum für diese Folgetherapie dokumentiert. Somit haben tatsächlich keine Patienten in der Studie CA209-743 eine vorherige systemische Therapie erhalten.</p>											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CA209-743 und alle Effektmodifikatoren

Endpunkte⁽¹⁾	Altersgruppe	Geschlecht	Ethnie	Region	ECOG Performance Status	Tumor-histologie lt. IVRS	Krankheitsstadium	Raucherstatus	Vorherige Radiotherapie	PD-L1-Status
Studie CA209-743										
Endpunkt Mortalität										
Gesamtüberleben	0,1516	0,8753	0,5912	0,5839	0,1163	0,0029*	0,0258*	0,6393	0,3184	0,1950
Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso⁽²⁾										
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	0,5324	0,2759	0,7750	0,5966	0,6698	0,3606	0,2981	0,3502	0,9138	0,0953
Appetitlosigkeit	0,8102	0,7033	0,9366	0,6528	0,9754	0,1596	0,8943	0,6412	0,9458	0,3642
Fatigue	0,8461	0,0319*	0,7434	0,1175	0,4003	0,2625	0,3710	0,9599	0,4510	0,5108
Husten	0,9501	0,7165	0,2990	0,3112	0,3832	0,1094	0,2090	0,7618	0,3303	0,2666
Dyspnoe	0,6772	0,5732	0,4805	0,2973	0,9463	0,4220	0,8711	0,4596	0,3861	0,3208
Schmerz	0,7888	0,0670	0,8368	0,3230	0,7215	0,3151	0,4109	0,9037	0,7284	0,3208
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS⁽³⁾										
EQ-5D-VAS	0,1911	0,2431	0,6544	0,0889	0,2462	0,0046*	0,0658	0,9980	0,9048	0,4616
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso										
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems ⁽⁴⁾	0,8010	0,1832	0,5436	0,6861	0,9240	0,1776	0,3664	0,8072	0,1331	0,0401*
Symptombelastung ⁽²⁾	0,9200	0,3313	0,4114	0,8789	0,4978	0,5891	0,5060	0,5456	0,0893	0,3425
Aktivitätsbeeinträchtigung ⁽²⁾	0,6882	0,6396	0,4751	0,5676	0,2371	0,0552	0,6963	0,4113	0,7341	0,3710
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität ⁽²⁾	0,5443	0,0218*	0,6550	0,8329	0,5389	0,0270*	0,1566	0,8763	0,3269	0,0191*

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

Endpunkte ⁽¹⁾ Studie CA209-743	Alters- gruppe	Geschlecht	Ethnie	Region	ECOG Perfor- mance Status	Tumor- histologie lt. IVRS	Krank- heits- stadium	Raucher- status	Vorherige Radio- therapie	PD-L1- Status
Endpunkte Verträglichkeit⁽⁵⁾ – UE-Hauptkategorien										
Jegliches UE	0,5477	0,3798	0,2859	0,1105	0,7001	0,9302	0,5310	0,9970	0,5448	0,3732
UE Grad \geq 3	0,7730	0,4592	0,1903	0,9621	0,8199	0,1977	0,3817	0,7819	0,5760	0,0814
SUE	0,3264	0,0022*	0,0802	0,3411	0,0862	0,0311*	0,7208	0,4335	0,5035	0,3780
Abbruch wegen UE ⁽⁶⁾	0,4939	0,7732	0,2513	0,1116	0,0570	0,4040	0,3085	0,5938	0,6600	0,9676
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - visueller Analogskalenwert; IVRS = Interactive Voice Recognition System; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)										
(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm (3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm (4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 45 mm (5) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (6) Der Therapieabbruch ist als Abbruch mindestens eines Wirkstoffs definiert (primäre Definition).										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Subgruppenanalysen

Die Tabelle 4-4 und die vorhergehenden Tabellen geben eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der gemäß Studienprotokoll bzw. statistischem Analysenplan geplanten Subgruppenanalysen.

Die Methodik zur Subgruppenanalyse ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5; im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Analyse dargestellt.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-743) zum direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab versus Chemotherapie vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ (Beleg für eine Effektmodifikation) werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne Beleg für eine Effektmodifikation sowie die Subgruppenanalysen für weitere Endpunkte sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-743

Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	Nivolumab + Ipilimumab			Chemotherapie			Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	303	200 (66,0)	18,07 (16,82; 21,45)	302	219 (72,5)	14,09 (12,45; 16,23)	0,75 (0,62; 0,91) 0,0030	
Tumorhistologie lt. IVRS								0,0029*
Epitheloid	236	157 (66,5)	18,73 (17,05; 21,72)	235	164 (69,8)	16,23 (14,09; 19,15)	0,85 (0,68; 1,06) 0,1506	
Nicht-Epitheloid	67	43 (64,2)	16,89 (11,83; 25,20)	67	55 (82,1)	8,80 (7,62; 11,76)	0,46 (0,31; 0,70) 0,0002	
Krankheitsstadium								0,0258*
Stadium I	12	10 (83,3)	16,77 (2,46; 24,34)	20	12 (60,0)	20,53 (9,30; 31,41)	1,43 (0,62; 3,32) 0,4027	
Stadium II	23	16 (69,6)	24,77 (15,70; 28,55)	22	8 (36,4)	N.A. (16,46; N.A.)	2,00 (0,86; 4,69) 0,1018	
Stadium III	103	60 (58,3)	23,92 (18,04; 27,30)	106	81 (76,4)	16,33 (12,68; 20,30)	0,61 (0,44; 0,86) 0,0040	
Stadium IV	160	110 (68,8)	16,69 (13,34; 18,56)	149	115 (77,2)	10,81 (9,13; 13,67)	0,67 (0,52; 0,87) 0,0028	
Nicht berichtet	5	4 (80,0)	16,30 (6,21; N.A.)	5	3 (60,0)	16,03 (9,03; N.A.)	N.M.E.	
HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Recognition System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; OS = Gesamtüberleben (1) Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Fazit Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Für die Subgruppenanalysen nach Tumorhistologie lt. IVRS und Krankheitsstadium ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Tumorhistologie lt. IVRS waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet und zeigten sich konsistent zur Gesamtanalyse.

Für das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium waren die Effektschätzer für die Subgruppen Stadium III und Stadium IV gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppen Stadium I und Stadium II nicht. Jedoch waren die Patientenzahlen in den letztgenannten Subgruppen klein und die Effekte erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Daher wurden die Subgruppeneffekte als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für Endpunkt Fatigue gemäß LCSS-Meso aus CA209-743

Krankheitsbedingte Symptomatik gemäß LCSS-Meso Fatigue Subgruppen	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten	303	89 (29,4%)	214 (70,6%)	20,96 (13,57; N.A.)	302	93 (30,8%)	209 (69,2%)	7,92 (7,36; N.A.)	0,538 (0,391; 0,742) 0,0002	
Geschlecht										0,0319*
Männlich	234	69 (29,5%)	165 (70,5%)	20,96 (12,62; N.A.)	233	83 (35,6%)	150 (64,4%)	7,72 (7,13; 8,15)	0,488 (0,345; 0,691) <0,0001	
Weiblich	69	20 (29,0%)	49 (71,0%)	17,87 (11,53; N.A.)	69	10 (14,5%)	59 (85,5%)	N.A. (7,46; N.A.)	0,949 (0,406; 2,217) 0,9041	
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht										
(1) Anzahl der randomisierten Patienten.										
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.										
(3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn sowie Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als Kovariaten.										

Fazit Endpunkt Fatigue gemäß LCSS-Meso

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet zur Gesamtanalyse.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-743

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS Subgruppen	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾
Alle Patienten	303	115 (38,0%)	188 (62,0%)	18,89 (16,33; 25,82)	302	134 (44,4%)	168 (55,6%)	12,68 (9,95; 15,01)	0,665 (0,516; 0,857) 0,0016	
Tumorhistologie lt. IVRS										0,0046*
Epitheloid	236	91 (38,6%)	145 (61,4%)	18,33 (15,47; 25,82)	235	96 (40,9%)	139 (59,1%)	13,73 (10,32; 18,33)	0,802 (0,601; 1,070) 0,1344	
Nicht-Epitheloid	67	24 (35,8%)	43 (64,2%)	21,52 (9,69; N.A.)	67	38 (56,7%)	29 (43,3%)	8,02 (2,33; 10,97)	0,371 (0,220; 0,623) 0,0002	
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; IVRS = Interactive Voice Recognition System; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; VAS = visueller Analogskalenwert (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn sowie Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als Kovariaten.										

Fazit Endpunkt EQ-5D-VAS

Für die Subgruppenanalyse nach Tumorhistologie lt. IVRS ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Tumorhistologie lt. IVRS waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet zur Gesamtanalyse.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte Lebensqualität

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS-Meso aus CA209-743

Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems Subgruppen	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten	303	74 (24,4%)	229 (75,6%)	25,82 (17,05; N.A.)	302	65 (21,5%)	237 (78,5%)	12,22 (8,02; N.A.)	0,640 (0,444; 0,921) 0,0163	
PD-L1 Status										0,0401*
Positiv	232	50 (21,6%)	182 (78,4%)	25,82 (17,05; N.A.)	219	46 (21,0%)	173 (79,0%)	N.A. (8,02; N.A.)	0,527 (0,337; 0,824) 0,0050	
Negativ	57	20 (35,1%)	37 (64,9%)	17,87 (5,52; N.A.)	78	16 (20,5%)	62 (79,5%)	12,22 (8,02; N.A.)	1,338 (0,672; 2,665) 0,4070	
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 (1) Anzahl der randomisierten Patienten. (2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn sowie Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als Kovariaten.										

Fazit Endpunkt Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS-Meso

Für die Subgruppenanalyse nach PD-L1 Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1 Status waren die Effektschätzer für die Subgruppe Positiv gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe Negativ nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe Negativ als statistisch nicht signifikant.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso aus CA209-743

Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität Subgruppen	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignissen (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten	303	80 (26,4%)	223 (73,6%)	25,82 (17,05; N.A.)	302	76 (25,2%)	226 (74,8%)	8,15 (7,85; N.A.)	0,621 (0,441; 0,875) 0,0064	
Geschlecht										0,0218*
Männlich	234	57 (24,4%)	177 (75,6%)	25,82 (20,96; N.A.)	233	66 (28,3%)	167 (71,7%)	8,02 (7,62; N.A.)	0,531 (0,362; 0,781) 0,0013	
Weiblich	69	23 (33,3%)	46 (66,7%)	17,05 (9,69; N.A.)	69	10 (14,5%)	59 (85,5%)	12,22 (8,08; 12,22)	1,232 (0,553; 2,746) 0,6094	
Tumorhistologie lt. IVRS										0,0270*
Epitheloid	236	65 (27,5%)	171 (72,5%)	23,46 (15,77; N.A.)	235	54 (23,0%)	181 (77,0%)	12,22 (7,85; N.A.)	0,725 (0,490; 1,075) 0,1094	
Nicht-Epitheloid	67	15 (22,4%)	52 (77,6%)	N.A. (11,07; N.A.)	67	22 (32,8%)	45 (67,2%)	8,02 (3,98; 8,15)	0,372 (0,182; 0,759) 0,0066	
PD-L1 Status										0,0191*
Positiv	232	53 (22,8%)	179 (77,2%)	25,82 (17,05; N.A.)	219	55 (25,1%)	164 (74,9%)	8,08 (7,62; N.A.)	0,502 (0,330; 0,764) 0,0013	
Negativ	57	23 (40,4%)	34 (59,6%)	10,97 (2,79; N.A.)	78	18 (23,1%)	60 (76,9%)	12,22 (8,02; N.A.)	1,405 (0,741; 2,667) 0,2978	

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

Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität Subgruppen	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapie				Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	N ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	HR (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
<p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; IVRS = Interactive Voice Recognition System; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p> <p>(1) Anzahl der randomisierten Patienten.</p> <p>(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(3) Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Wert zu Studienbeginn sowie Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als Kovariaten.</p>										

Fazit Endpunkt Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Tumorhistologie lt. IVRS und PD-L1 Status ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht waren die Effektschätzer für die Subgruppe Männlich gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe Weiblich nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe Weiblich als statistisch nicht signifikant.

Für das Subgruppenmerkmal Tumorhistologie lt. IVRS waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet und zeigten sich konsistent zur Gesamtanalyse.

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1 Status waren die Effektschätzer für die Subgruppe Positiv gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe Negativ nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe Negativ als statistisch nicht signifikant.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

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

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-743 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

SUE Subgruppen	Nivolumab + Ipilimumab			Chemotherapie			Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten	300	163 (54,3)	9,33 (7,56; 12,52)	284	77 (27,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,715 (1,291; 2,279) 0,0002	
Geschlecht								0,0022*
Männlich	232	137 (59,1)	7,89 (4,60; 9,66)	221	56 (25,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,185 (1,582; 3,017) <0,0001	
Weiblich	68	26 (38,2)	17,87 (14,42; N.A.)	63	21 (33,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,680 (0,355; 1,302) 0,2416	
Tumorhistologie lt. IVRS								0,0311*
Epitheloid	233	131 (56,2)	9,23 (6,37; 12,45)	219	53 (24,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,979 (1,417; 2,764) <0,0001	
Nicht-Epitheloid	67	32 (47,8)	9,72 (4,37; N.A.)	65	24 (36,9)	N.A. (4,47; N.A.)	1,132 (0,650; 1,973) 0,6645	
<p>HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Recognition System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>UE bis 100 Tage nach Behandlungsende Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des MPM repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p>								

Fazit Endpunkt SUE

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Tumorhistologie lt. IVRS ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht waren die Effektschätzer für die Subgruppe Männlich gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe Weiblich nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe Weiblich als statistisch nicht signifikant.

Für das Subgruppenmerkmal Tumorhistologie lt. IVRS waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet und zeigten sich konsistent zur Gesamtanalyse.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie CA209-743

- Studienbericht [11]
- Studienregistereinträge [31-37]
- Publikation [38]
- Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (siehe Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie separater Anhang 4-G)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-55: 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-60: 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der G-BA definierte folgende ZVT für Nivolumab + Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM bei Erwachsenen: „Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [1].

Für den direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) konnte die RCT CA209-743 identifiziert werden.

Laut G-BA Beratungsgespräch werden im Rahmen einer klinischen Studie unter anderem die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin sowie Pemetrexed + Carboplatin als geeignete Komparatoren erachtet. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren [1]. Der G-BA erachtet weiterhin das Regime Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed als geeigneten Komparator [1]. Die Evidenz für eine Bevacizumab-basierte Dreifachtherapie im Anwendungsgebiet ist allerdings weiterhin limitiert, zudem müssen die Patienten für eine Therapie mit Bevacizumab infrage kommen [2-4]. In der Gesamtsicht stellt der Vergleichsarm der RCT CA209-743 eine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT dar, da der G-BA Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als geeignete Komparatoren bezeichnet [1], die gängigen Leitlinien diese Regime empfehlen [2-5] und die EMA im hier relevanten Zulassungsverfahren den Vergleichsarm der Studie CA209-743 als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet und somit als adäquat bewertet hat [6].

CA209-743 ist eine multizentrische, internationale RCT, deren Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können: Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 68 % der Gesamtpopulation) und ca. 85 % zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die vorliegende Studie CA209-743 entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO [39]. Sie wird somit für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der ZVT herangezogen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde als niedrig eingestuft.

Darüber hinaus war die RCT CA209-743 eine Phase-III-Zulassungsstudie. Gemäß § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die

Zulassungsstudien zugrunde zu legen [40]. Indikationserweiterungen sind prinzipiell vergleichbar zur Erstzulassung. Vor diesem Hintergrund hat die Zulassungsstudie CA209-743 eine besondere Bedeutung.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studienpopulation von CA209-743 für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM bei Erwachsenen hoch.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In der RCT CA209-743 wird Nivolumab + Ipilimumab direkt mit einem vom G-BA für eine Studie im Anwendungsgebiet als geeignet bezeichneten Komparator [1], nämlich Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed verglichen (s. vorheriger Abschnitt). Die in dieser Studie für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM bei Erwachsenen betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch.

Anhand der Ergebnisse der RCT CA209-743 ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0,05$) als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0,05$) als Anhaltspunkt.

In Tabelle 4-64 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie („Therapie nach Maßgabe des Arztes“, in der Studie CA209-743 umgesetzt als Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-64: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-743

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,74 (0,61; 0,89) p = 0,002 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 18,07 vs. 14,09 Überlebensrate nach 21 Monaten: 44,51 vs. 34,81	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
<i>Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei 5 Skalen ⁽¹⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • Appetitlosigkeit: HR = 0,565 (0,391; 0,817); p = 0,0024, • Fatigue: HR = 0,538 (0,391; 0,742); p = 0,0002, • Husten: HR = 0,611 (0,401; 0,933); p = 0,0224, • Schmerz: HR = 0,613 (0,415; 0,903); p = 0,0133, • Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome: HR = 0,577 (0,389; 0,856); p = 0,0063 		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-VAS: HR = 0,665 (0,516; 0,857), p = 0,0016 		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verbesserung der Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei allen 4 Skalen: <ul style="list-style-type: none"> Symptombelastung: HR = 0,616 (0,429; 0,884); p = 0,0085 Aktivitätsbeeinträchtigung: HR = 0,592 (0,415; 0,844); p = 0,0038 allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: HR = 0,621 (0,441; 0,875); p = 0,0064 Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: HR = 0,640 (0,444; 0,921); p = 0,0163 		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Jegliches UE	HR = 0,869 (0,736; 1,025) p = 0,1009	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE Grad \geq 3	HR = 0,907 (0,718; 1,147) p = 0,4178	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,744 (1,312; 2,319) p = 0,0001	Schaden: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,986 (0,687; 1,413) p = 0,9345	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala		
(1) Für die Skala Dyspnoe zeigte sich in dieser Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie (p = 0,002) mit einer HR von

0,74 (95 %-KI: 0,61; 0,89). Diese HR bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + Ipilimumab um 26 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + Ipilimumab mit 18,07 Monaten (95 %-KI: 16,82; 21,45) um 3,98 Monate länger als unter Chemotherapie (14,09 Monate (95 %-KI: 12,45; 16,23)). Auch bei den Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten zeigten sich numerische Vorteile. Die Überlebensrate bspw. zum spätesten Auswertungszeitpunkt nach 21 Monaten war unter Nivolumab + Ipilimumab (44,51 % (95 %-KI: 38,73; 50,12)) um rund 28 % höher als unter Chemotherapie (34,81 % (95 %-KI: 29,28, 40,39)).

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab beim Gesamtüberleben.**

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome des LCSS-Meso um 15 mm zeigte sich für fünf der sechs Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie:

- Appetitlosigkeit: 0,565 (95 %-KI: 0,391; 0,817); p = 0,0024,
- Fatigue: 0,538 (95 %-KI: 0,391; 0,742); p = 0,0002,
- Husten: 0,611 (95 %-KI: 0,401; 0,933); p = 0,0224,
- Schmerz: 0,613 (95 %-KI: 0,415; 0,903); p = 0,0133,
- Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome:
0,577 (95 %-KI: 0,389; 0,856); p = 0,0063

Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 39 % bis 46 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 13,04 bis 18,92 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

Die krankheitsbedingten Symptome Appetitlosigkeit (bzw. in der Folge Gewichtsverlust), Fatigue, Husten und Schmerz werden als schwerwiegend eingestuft, da diese, laut Leitlinien [2, 5, 8, 9] charakteristische Symptome für das Mesotheliom darstellen. Dieses steht im Einklang mit der diesbezüglichen Einschätzung des G-BA in der frühen Nutzenbewertung von Ceritinib zur Behandlung des Lungenkarzinoms [26].

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß LCSS-Meso.**

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS um 7 mm zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,665 (95 %-KI: 0,516; 0,857); $p = 0,0016$. Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 34 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 6,21 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wird als schwerwiegend eingestuft, weil die Ausgangssituation der Patienten im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet durch schwerwiegende und für die Patienten bedeutsame Symptome geprägt ist wie Appetitlosigkeit (bzw. in der Folge Gewichtsverlust), Fatigue, Husten und Schmerz. Diese Einstufung steht ebenfalls im Einklang mit der Beschreibung typischer Symptome des MPM in Leitlinien [2, 5, 8, 9]

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.**

Verbesserung der Lebensqualität

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) zeigte sich für alle vier Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie:

- Symptombelastung: 0,616 (95 %-KI: 0,429; 0,884); $p = 0,0085$
- Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,592 (95 %-KI: 0,415; 0,844); $p = 0,0038$
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,621 (95 %-KI: 0,441; 0,875); $p = 0,0064$
- Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: 0,640 (95 %-KI: 0,444; 0,921); $p = 0,0163$

Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 36 % bis 41 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab für die Skalen Symptombelastung und Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems um 13,60 Monate und für die Skalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 17,67 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.

Zudem bestätigt sich der Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab bei der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (HR für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung: 0,611 (95 %-KI: 0,474; 0,789); $p = 0,0002$) und zeigt eine beträchtliche Verbesserung gegenüber Chemotherapie.

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso.**

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich für jegliche UE, UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Chemotherapie (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,869 (95 %-KI: 0,736; 1,025); $p = 0,1009$ bzw. 0,907 (95 %-KI: 0,718; 1,147); $p = 0,4178$ bzw. 0,986 (95 %-KI: 0,687; 1,413); $p = 0,9345$). Für diese Analyse zeigte sich für schwerwiegende UE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR = 1,744 (95 %-KI: 1,312; 2,319); $p = 0,0001$).

Insgesamt ist für die Verträglichkeit ein **Zusatznutzen für jegliches UE, für UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE nicht nachgewiesen** und es ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab mit Ausmaß beträchtlich bei schwerwiegenden UE (SUE).**

Einordnung von und Umgang mit UE

- Die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE in der Studie CA209-743 war für jegliches UE vergleichbar zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Chemotherapie. Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.
- Bei der Morbidität und der Lebensqualität zeigte sich für die meisten der in der Studie CA209-743 untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab (Tabelle 4-64 sowie Tabelle 4-29, Tabelle 4-34 und Tabelle 4-37).
- In der Studie CA209-743 zeigte sich für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Hinsichtlich Therapieabbrüchen war in der Studie CA209-743 geplant, das Therapieprinzip der Immunonkologie weiterführen zu können. Wenn die Therapie mit Ipilimumab abgebrochen wird [20], konnten die Patienten die Therapie mit Nivolumab fortsetzen und hiervon profitieren. Bezüglich der den ausschließlich vollständigen Therapieabbruch wegen UE berücksichtigenden Definition (sekundäre Definition, Therapieabbruch beider

Wirkstoffe im Nivolumab + Ipilimumab-Arm) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab.

- Die in der Studie CA209-743 aufgetretenen UE decken sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen der Immunonkologika. Daher sind auch diese entsprechend den in der klinischen Routine seit Langem bewährten Behandlungsalgorithmen der Nebenwirkungen von Nivolumab und Ipilimumab (siehe Fachinformationen [10, 41]) in der Regel gut behandelbar.
- Mit Ausnahme der endokrinen UE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Die meisten irreversiblen endokrinen UE können mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [10, 42].

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Es ist schwierig, alleinig aus signifikanten Interaktionstests bei Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen abzuleiten. Neben dem Interaktionstest sollte somit immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden. Beim Fehlen einer medizinischen oder (patho-)physiologischen Rationale für eine Effektmodifikation ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen und eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale (siehe Tabelle 4-46 und separater Anhang 4-G), welche keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens haben.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation der Studie CA209-743 für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Chemotherapie

Das MPM stellt eine sehr seltene Tumorerkrankung [43] mit ungünstiger Prognose dar [44]. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem MPM beträgt 4 - 14 Monate, nur 12 % der Patienten mit negativen Prognosefaktoren überleben das erste Jahr [44]. Die absolute 10-Jahres-

Überlebensrate beim malignen Mesotheliom für die Jahre 2015–2016 betrug für Männer 3 % und für Frauen 4 % [45] (siehe Modul 3).

Für Patienten mit nicht-resezierbarem Tumor oder funktioneller Inoperabilität kommt als Erstlinientherapie eine palliative Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed zum Einsatz, sofern die Patienten abhängig von ihrem Allgemeinzustand für eine Platin-haltige Therapie geeignet sind [2-5, 9]. Seit vielen Jahren wurden keine neuen Therapieoptionen in dieser Indikation zugelassen, die Mortalitätsraten bleiben daher unverändert und der therapeutische Bedarf sehr hoch. Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose und der Einschränkung, dass eine Platin-basierte Chemotherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt, besteht die Notwendigkeit für eine Alternative zur Chemotherapie in der palliativen Situation (siehe Modul 3).

Nivolumab + Ipilimumab kann diesen therapeutischen Bedarf in dieser Population decken, da es nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM bei Erwachsenen im Vergleich zu Chemotherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-64):

- **Mortalität**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab beim Gesamtüberleben.

- **Morbidität**

Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab;

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

- **Lebensqualität**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso.

- **Verträglichkeit**

Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit Ausmaß beträchtlich bei schwerwiegenden UE (SUE).

Für Nivolumab + Ipilimumab ergibt sich somit in den Kategorien Mortalität und Lebensqualität laut AM-NutzenV ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich gegenüber Chemotherapie, in der Kategorie Morbidität mit dem Ausmaß erheblich. Weiterhin ergibt sich in der Kategorie Verträglichkeit ein größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich.

Ausgehend von den Vorteilen beim Gesamtüberleben und verlängerten Ansprechen steht mit Nivolumab + Ipilimumab somit eine Therapieoption mit der Chance auf ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu einer Chemotherapie zur Verfügung.

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung des Schadens bei SUE neben der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung:

- Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE zeigte sich in der Studie CA209-743 für jegliches UE, UE Grad ≥ 3 und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.
- Bei der Morbidität und Lebensqualität zeigte sich für die meisten der in der Studie CA209-743 untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie.
- Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar.

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

In der Gesamtschau wird der Nachteil bei der Verträglichkeit zwar als relevant für die Patienten betrachtet, rechtfertigt jedoch im Vergleich zu den beträchtlichen bzw. erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei schwerwiegenden Symptomen und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie beim Gesundheitszustand keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab insgesamt mit dem Ausmaß „**beträchtlich**“ eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist „**Hinweis**“ aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-743 mit dem direkten Vergleich vs. ZVT (siehe Abschnitt 4.4.1).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei der Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren MPM bei Erwachsenen, da es sich gegenüber der ZVT („Therapie nach Maßgabe des Arztes“, vorliegend umgesetzt als Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) insgesamt um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verbesserung des Gesundheitszustands durch Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

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

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

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom in Erstlinientherapie	Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

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 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-164. Datum des Gesprächs: 17.10.2019. 2019.
2. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2020;55(6):1900953.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021. 2021. Adresse: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf. Aufgerufen am: 20.04.2021.
4. Kindler HL, Ismaila N, III SGA, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(13):1343-73.
5. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v31-9.
6. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/WS1881. 22. April 2021. 2021.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020. Adresse: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf. Aufgerufen am: 19.04.2021.
8. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013;5(6):E254-307.
9. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseka D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2018;73:i1-i30.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. OPDIVO® 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2021. 2021. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 08.06.2021.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Final Clinical Study Report for Study CA209743. A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma. CheckMate 743: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 743. Report Date: 03-Aug-2020. 2020.
12. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf. Aufgerufen am: 19.04.2021.
13. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. Aufgerufen am: 19.04.2021.
14. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the LCSS-Meso. *Support Care Cancer.* 2006;14(1):11-21.
15. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Adapting the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) to mesothelioma: using the LCSS-Meso conceptual model for validation. *Cancer.* 2004;101(3):587-95.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor. 2012. Adresse: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. Aufgerufen am: 19.04.2021.
17. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014;18(9):1-224.
18. Bouazza YB, Van Meerbeeck JP. The use of patient-reported outcome measures (PROMs) in the management of malignant pleural mesothelioma: a descriptive literature survey. *Translational Lung Cancer Research.* 2018;7(5):507-15.
19. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.

20. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Clinical Protocol CA209743. A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in unresectable Pleural Mesothelioma. CheckMate 743: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 743. Revised Protocol Number: 02. 2019.
21. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale Outcomes in Relation to Standard Efficacy Measures: An Analysis of the Phase III Study of Pemetrexed Versus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(1):30-6.
22. Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). *Lung Cancer*. 2000;29(1):34.
23. Sarna L, Cooley ME, Brown JK, Chernecky C, Elashoff D, Kotlerman J. Symptom severity 1 to 4 months after thoracotomy for lung cancer. *Am J Crit Care*. 2008;17(5):455-67; quiz 68.
24. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. *Cancer*. 1994;73(8):2087-98.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020. 2020. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf. Aufgerufen am: 19.04.2021.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Ceritinib (Ablauf der Befristung). 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf. Aufgerufen am: 19.04.2021.
27. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
28. van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2004;43(1):63-9.
29. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. 2018. Adresse: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. Aufgerufen am: 19.04.2021.
30. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. 1994. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf. Aufgerufen am: 19.04.2021.
31. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Clinical Protocol CA209743. Revised Protocol Number: 02. 2019. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/99/NCT02899299/Prot_000.pdf. Aufgerufen am: 22.04.2021.

32. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Statistical Analysis Plan For Clinical Study Report. Protocol CA209743. Version # 1.1. Date: 07-NOV-2019. 2019. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/99/NCT02899299/SAP_001.pdf. Aufgerufen am: 22.04.2021.
33. Clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients (CheckMate743). Study Details. NCT02899299. 2021. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02899299>. Aufgerufen am: 22.04.2021.
34. Clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients (CheckMate743). Study Results. NCT02899299. 2021. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02899299>. Aufgerufen am: 22.04.2021.
35. EU Clinical Trials Register. A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in unresectable Pleural Mesothelioma. 2016-001859-43. 2021. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001859-43/DE>. Aufgerufen am: 15.06.2021.
36. ICTRP WHO. CheckMate743. JPRN-JapicCTI-163425. 2019. Adresse: <http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163425>. Aufgerufen am: 22.04.2021.
37. ICTRP WHO. Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients CheckMate743. NCT02899299. 2020. Adresse: <http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899299>. Aufgerufen am: 22.04.2021.
38. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375-86.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.06.2021 B3 in Kraft getreten am 3. Juni 2021. 2021. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf. Aufgerufen am: 08.06.2021.
40. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2019. Adresse: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. Aufgerufen am: 19.04.2021.
41. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2021. 2021. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 08.06.2021.
42. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grunwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:7-18.

43. Ruhr-Universität Bochum. Mesotheliomdiagnose. 2021. Adresse: <https://www.pathologie-bochum.de/mesotheliomdiagnose.html>. Aufgerufen am: 20.04.2021.
44. Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJ, Tannapfel A. Malignant pleural mesothelioma: incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(18):319-26.
45. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 21.04.2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	20.4.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.a) (Cochrane Handbook Version 6.2, 2021)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR BMS-936558 [tiab] OR MDX-1106 [tiab] OR ONO-4538 [tiab]	5.754
2	nivolumab [Supplementary Concept]	3.067
3	#1 OR #2	6.388
4	ipilimumab [tiab] OR yervoy [tiab] OR "mdx ctla 4" [tiab] OR "mdx-ctla-4" [tiab] OR mdxctla4 [tiab] OR "mdx 010" [tiab] OR "mdx-010" [tiab] OR mdx010 [tiab] OR "mdx 101" [tiab] OR "mdx-101" [tiab] OR mdx101 [tiab] OR "bms 734016" [tiab] OR "bms-734016" [tiab] OR bms734016 [tiab] OR "moab ctla-4" [tiab] OR "monoclonal antibody ctla-4" [tiab] OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody" [tiab]	3.605
5	ipilimumab [Supplementary Concept]	2.093
6	#4 OR #5	4.147
7	"mesothelioma" [mh] OR mesotheliom* [tiab]	19.357
8	MPM [tiab] OR "pleural neoplasms" [mh] OR (pleura* [tiab] AND (((((((tumor [tiab] OR tumors [tiab]) OR tumour* [tiab]) OR carcinoma* [tiab]) OR adenocarcinoma* [tiab]) OR neoplas* [tiab]) OR sarcoma* [tiab]) OR cancer* [tiab]) OR lesions* [tiab]) OR malignan* [tiab])	622.521
9	#7 OR #8	627.753
10	randomized controlled trial [pt]	528.415
11	controlled clinical trial [pt]	617.669
12	randomized [tiab]	561.390
13	placebo [tiab]	223.262
14	drug therapy [sh]	2.301.163
15	randomly [tiab]	356.274
16	trial [tiab]	646.757
17	groups [tiab]	2.212.303
18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	5.042.908
19	animals [mh] NOT humans [mh]	4.814.534
20	#18 NOT #19	4.389.306
21	#3 AND #6 AND #9 AND #20	190

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP (https://ovidsp.dc2.ovid.com)	
Datum der Suche	20.4.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 April 19	
Suchfilter	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.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp nivolumab/	20.040
2	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).ti,ab.	12.896
3	1 or 2	20.836
4	exp ipilimumab/	15.100
5	(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").ti,ab.	7.793
6	4 or 5	15.614
7	exp mesothelioma/ OR mesotheliom*.ti,ab	28.641
8	MPM.ti,ab or exp pleura mesothelioma/ or (pleura*.ti,ab AND (tumor OR tumors OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR sarcoma* OR cancer* OR lesions* OR malignan*).ti,ab)	50.535
9	7 or 8	65.178
10	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.936.369
11	3 and 6 and 9 and 10	56

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com)	
Datum der Suche	21.4.2021	
Zeitsegment	n.a.	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Nivolumab or Opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538	1.916
2	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR "mdxctla4" OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR "mdx010" OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR "mdx101" OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR "bms734016" OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	1.293
3	MeSH descriptor: [Mesothelioma] explode all trees	194
4	mesotheliom*:ti,ab,kw	761
5	#3 OR #4	761
6	MeSH descriptor: [Pleural Neoplasms] explode all trees	259
7	MPM:ti,ab,kw OR pleura*:ti,ab,kw AND (tumor or tumors or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or sarcoma* or cancer* or lesions* or malignan*):ti,ab,kw	2.233
8	#6 OR #7	2.234
9	#1 AND #2 AND #5 AND #8	23

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.04.2021
Suchstrategie^a	Advanced Search Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies Condition or disease: <i>pleura OR pleural OR mesothelioma</i> Intervention/treatment⁽¹⁾: <i>nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538</i>
Treffer	20

(1) Ergänzung zu Ipilimumab: aufgrund zu geringer zugelassener Zeichenanzahl (im Intervention-Feld auf clinicaltrials.gov Seite) weder für die Nivolumab + Ipilimumab-Suchkombination noch Ipilimumab als einzelne Suche möglich

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://ictrptest.azurewebsites.net/
Datum der Suche	20.04.2021
Suche 1: Condition	Basic Search <i>pleura OR pleural OR mesothelioma</i>
Treffer Condition	1.438 Einträge zu 1.249 Studien
Suche 2: Intervention 1	Basic Search <i>nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538</i>
Treffer Intervention 1	2.521 Einträge zu 1.726 Studien
Suche 3: Intervention 2	Basic Search <i>ipilimumab OR yervoy OR mdx ctla 4 OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR mdx 010 OR mdx-010 OR mdx010 OR mdx 101 OR mdx-101 OR mdx101 OR bms 734016 OR bms-734016 OR bms734016 OR moab ctla-4 OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody</i>
Treffer Intervention 2	1.766 Einträge zu 1.102 Studien
Treffer gesamt⁽¹⁾	11
(1) Getrennte Suche nach Condition, Intervention 1 und Intervention 2 sowie anschließende Ermittlung der Schnittmenge der Treffer aller drei Suchen.	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.04.2021
Suchstrategie	<i>(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538)</i> AND <i>(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR mdx-010 OR mdx010 OR "mdx 101" OR mdx-101 OR mdx101 OR "bms 734016" OR bms-734016 OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody")</i> AND <i>(pleura OR pleural OR mesothelioma)</i>
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. Nivolumab With Chemotherapy in Pleural Mesothelioma After Surgery. NCT04177953 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177953 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
02	clinicaltrials.gov. MTG201 Plus Nivolumab in Patients With Relapsed Pleural Mesothelioma. NCT04013334 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04013334 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
03	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. NCT03048474 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048474 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
04	clinicaltrials.gov. The IMmunotherapy Pleural 5-ALA PDT. NCT04400539 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400539 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
05	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab and Chemotherapy Followed by Surgery for Mesothelioma. NCT04162015 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162015 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A2, Falsche Intervention
06	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Patients With Recurrent Malignant Mesothelioma. NCT02497508 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497508 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
07	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. NCT03918252 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918252 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
08	clinicaltrials.gov. Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Plus Ipilimumab, for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Patients. NCT02716272 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716272 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
09	clinicaltrials.gov. Using a Targeted Cancer Vaccine (Galinpepimut-S) With Immunotherapy (Nivolumab) in Mesothelioma. NCT04040231 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040231 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
10	clinicaltrials.gov. CheckpOiNt Blockade For Inhibition of Relapsed Mesothelioma. NCT03063450 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063450 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population

Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
11	clinicaltrials.gov. Phase II Nivolumab and Ramucirumab for Patients With Previously-Treated Mesothelioma. NCT03502746 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502746 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
12	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Clinical/Biological Characteristics, Efficacy and Safety of Patients With Malignant Pleural Mesothelioma, Treated by Immunotherapy. NCT04775446 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775446 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
13	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab and Intrapleural Talimogene Laherparepvec for Malignant Pleural Effusion. NCT03597009 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597009 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
14	clinicaltrials.gov. Intrapleural Instillation of the Nivolumab in Cancer Patients With Pleural Effusion.. NCT04749602 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04749602 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
15	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab +/- UV1 Vaccination as Second Line Treatment in Patients With Malignant Mesothelioma. NCT04300244 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300244 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
16	clinicaltrials.gov. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549. NCT02637531 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637531 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
17	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834013 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
18	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
19	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
20	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab +/- UV1 Vaccination as Second Line Treatment in Patients With Malignant Mesothelioma. NCT04300244 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300244 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
21	ICTRP WHO. Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. NCT03918252 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918252 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
22	ICTRP WHO. A study exploring the safety, tolerability, and efficacy of INCAGN01876 in combination with immune therapies in subjects with advanced or metastatic malignancies.. EUCTR2016-004989-25-BE [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004989-25-BE . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
23	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced	A5, Studientyp falsch

Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	
24	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. NCT03048474 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048474 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
25	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in patients with malignant Pleural Mesothelioma: INITIATE. EUCTR2016-001599-31-NL [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001599-31-NL . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
26	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834013 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A5, Studientyp falsch
27	ICTRP WHO. Evaluation of 2nd or 3rd line treatment by Nivolumab monotherapy or Nivolumab plus Ipilimumab, for unresectable Mesothelioma patients. EUCTR2015-004475-75-FR [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004475-75-FR . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
28	ICTRP WHO. Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Plus Ipilimumab, for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Patients. NCT02716272 [Internet]. Adresse: http://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716272 . Aufgerufen am: 20.04.2021.	A1, Falsche Population
29	EU Clinical Trials Register. A randomized phase II study evaluating efficacy and safety of 2nd or 3rd line treatment by Nivolumab monotherapy or Nivolumab plus Ipilimumab, for unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) 2015-004475-75 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004475-75 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
30	EU Clinical Trials Register. A Phase IIIb/IV Safety Trial of Flat Dose Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Participants with non-small cell lung cancer. 2016-002621-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002621-10 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
31	EU Clinical Trials Register. Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of malignant Pleural Mesothelioma: a Phase II study. 2016-001599-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001599-31 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
32	EU Clinical Trials Register. Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Ca.... 2017-002672-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002672-38 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population

Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
33	EU Clinical Trials Register. A randomized phase 3 trial comparing continuation Nivolumab-Ipilimumab doublet immunotherapy until progression versus observation in treatment-naïve patients with PDL1-positive stage IV Non-Small C.... 2017-002540-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002540-33 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
34	EU Clinical Trials Register. A randomised phase II trial of nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma. 2017-001476-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001476-33 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
35	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Parallel, Three Arm, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination with TaxolÂ®/ParaplatinÂ® (Paclitaxel/Carbopl.... 2007-001256-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001256-39 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
36	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies.. 2016-004989-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A5, Studientyp falsch
37	EU Clinical Trials Register. Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study.. 2020-001097-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001097-29 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
38	EU Clinical Trials Register. A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucelel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). 2017-001912-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
39	EU Clinical Trials Register. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r MCL) (ZUMA-2). 2015-005008-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population
40	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). 2015-005007-86 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86 . Aufgerufen am: 22.04.2021.	A1, Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-743

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Ziel der Studie ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Behandlungsarm) versus Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin (Kontrollarm) als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom (MPM).</p> <p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu einer Therapie mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-resezierbarem MPM. <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS), bestimmt durch verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR), bei einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu einer Therapie mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-resezierbarem MPM • Vergleich der objektiven Ansprechrate (ORR) bestimmt durch BICR, bei einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu einer Therapie mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-resezierbarem MPM. • Vergleich der Krankheitskontrollrate (DCR), bestimmt durch BICR, bei einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu einer Therapie mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-resezierbarem MPM. • Bewertung der PD-L1-Expression als prädiktiver Biomarker für ORR, PFS und Gesamtüberleben. <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit bei einer Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu einer Therapie mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-resezierbarem MPM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Pharmakokinetik von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem MPM. • Beschreibung der Immunogenität von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-resezierbarem MPM. • Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands und der generischen Lebensqualität der Patienten anhand der dreistufigen Version der EQ-5D (EQ-5D-3L) visuellen Analogskala (VAS) bzw. des Nutzwertindexes. • Beurteilung der krankheitsbedingten Symptome und der Lebensqualität des Patienten anhand der Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation (LCSS-Meso). • Identifikation prädiktiver Biomarker zur Vorhersage des klinischen Ansprechens <p>Hypothese Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit unbehandeltem nicht-resezierbarem MPM führt zu einem verlängerten Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Therapie mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie CA2909-743 ist eine randomisierte (1:1), offene Studie der Phase III, welche die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab versus eine Behandlung mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als Erstlinientherapie bei Patienten ≥ 18 Jahren mit unbehandeltem, nicht-resezierbarem MPM, untersucht.</p> <p>Die Patienten werden hinsichtlich ihrer Eignung zur Teilnahme an der Studie 28 Tage vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation untersucht.</p> <p>Die Studie besteht aus 3 Phasen, der Screening-, Behandlungs-, und Follow-Up-Phase:</p> <p><i>Screeningphase:</i></p> <p>Die Screeningphase beginnt mit der Feststellung der Eignung des Patienten zur Studienteilnahme und der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (ICF). Die Patienten werden über das Interactive Web Response System (IWRS) angemeldet. Tumorgewebe (archivierte oder kürzlich durchgeführte Tumorbiopsie) muss vom Studienzentrum an einen Drittanbieter zur Bestimmung des PD-L1-Status übermittelt werden. Der Drittanbieter sendet nach Erhalt des Tumorgewebes eine E-Mail an das Studienzentrum zur Bestätigung. Die Patienten können die Therapie vor dem Ergebnis der PD-L1 ICH-Tests beginnen. Alle Screening-Bewertungen und -Verfahren müssen innerhalb von 28 Tagen vor der Behandlung durchgeführt werden, sofern nicht anders angegeben.</p>

		<p><i>Behandlungsphase:</i></p> <p>Die Behandlungsphase beginnt mit dem Aufruf an das IWRS, den Patienten zu randomisieren. Die Behandlung sollte spätestens 3 Tage nach Randomisierung beginnen.</p> <p>Bei der Randomisierung erfolgt eine Stratifizierung nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorhistologie: <ul style="list-style-type: none"> ○ epitheloid vs. nicht-epitheloid • Geschlecht: <ul style="list-style-type: none"> ○ männlich vs. weiblich <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in einen der beiden folgenden Studienarme (Behandlungsarm oder Kontrollarm):</p> <p><u>Behandlungsarm: Nivolumab + Ipilimumab</u> Nivolumab 3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg i.v. alle 6 Wochen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder einer maximalen Behandlungsdauer von 2 Jahren.</p> <p><u>Kontrollarm: Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin</u> Pemetrexed 500 mg/m² KOF + Cisplatin 75 mg/m² KOF oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus für 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Die Wahl von Cisplatin wird bevorzugt. Die Verwendung von Carboplatin liegt jedoch im Ermessen des Prüfarztes. Der Grund für die Verwendung von Carboplatin muss im CRF dokumentiert werden.</p> <p>Die Berechnung der zu verabreichenden Dosis im Kontrollarm wird entsprechend der Zulassung und/oder den lokalen Richtlinien in Bezug auf das Infusionsschema (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Hydrationsprotokolle) durchgeführt.</p> <p>Supplementierung mit Vitamin B12 und B9 und eine Prämedikation mit Dexamethason ist für alle Patienten, die Pemetrexed erhalten, erforderlich. Dexamethason kann als i.v.-Infusion am Tag der Behandlung mit Pemetrexed verabreicht werden, wie gemäß Zulassung von Pemetrexed und/oder lokalem Behandlungsstandard gefordert.</p> <p><i>Follow-Up-Phase:</i></p> <p>Die Follow-Up-Phase beginnt mit der Entscheidung, jegliche Therapie der Patienten im Behandlungsarm zu beenden, oder, für Patienten im Kontrollarm, wenn 6 Zyklen Chemotherapie verabreicht wurden. Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als Progression abbrechen, erhalten weiterhin Tumorbeurteilungen (sofern klinisch durchführbar) gemäß Zeitplan, bis die Progression durch das BICR bestätigt wird. Zum Zeitpunkt der vom Prüfarzt bewerteten radiographischen Progression, gemäß adaptierten m-RECIST und/oder RECIST 1.1-Kriterien für die Bewertung des Ansprechens, müssen die Studienzentren CT-Scans für eine verblindete unabhängige Überprüfung durch das BICR einreichen. Die Progression muss vom BICR bestätigt werden, bevor ein Abbruch der Behandlung stattfinden kann. Patienten werden hinsichtlich arzneimittelbedingter Toxizitäten verfolgt, bis sich diese Toxizitäten auflösen bzw. der Zustand zu Baseline wiederhergestellt war oder diese als irreversibel angesehen werden. Alle unerwünschten Ereignisse werden für ein Minimum von 100 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation dokumentiert. Nach Abschluss der ersten beiden Kontrollvisiten werden die Patienten alle 3 Monate bezüglich Überleben verfolgt. Follow-up-Visiten für</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		Gesamtüberleben können per telefonischen Kontakt oder Praxisbesuch durchgeführt werden. BMS kann fordern, dass Überlebensdaten zu allen behandelten Personen außerhalb des im Protokoll festgelegten Zeitfensters gesammelt werden. Zum Zeitpunkt dieser Anfrage wird jeder Patient kontaktiert, um seinen Überlebensstatus zu bestimmen, es sei denn, der betroffene Patient hat seine Zustimmung zu jeglichem Kontakt zurückgezogen.																								
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen des Studienprotokolls <u>Revidiertes Protokoll Version 01</u></p> <table border="1" data-bbox="544 622 1383 1939"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="544 622 1383 696">Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des revidierten Protokolls 01</th> </tr> <tr> <th data-bbox="544 703 810 777">Nummer und Titel des Abschnitts</th> <th data-bbox="815 703 1098 777">Beschreibung der Änderung</th> <th data-bbox="1102 703 1383 777">Kurze Begründung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="544 784 810 1099">Synopsis Studiendesign</td> <td data-bbox="815 784 1098 1099">Informationen über die maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren wurden mit unterstützenden Daten der Studie ergänzt</td> <td data-bbox="1102 784 1383 1099">Informationen zur Behandlungsdauer werden pro programmspezifischer Anforderung mit im Protokoll dargelegten Gründen hinsichtlich Wirksamkeit des Arzneimittels hinzugefügt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1106 810 1361">Synopsis Studiendesign</td> <td data-bbox="815 1106 1098 1361">Arm A angepasst, um eine vom BICR bestätigte Progression gemäß modifizierten RECIST und/oder RECIST 1.1 zu ermöglichen</td> <td data-bbox="1102 1106 1383 1361">Aktualisierungen erfolgten, um dem Hauptteil des Protokolls und den programmspezifischen Anforderungen an die Bildgebung zu entsprechen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1368 810 1563">Synopsis Studiendesign</td> <td data-bbox="815 1368 1098 1563">Geänderter Zeitplan für die Beurteilung von Tumoren während der Studie</td> <td data-bbox="1102 1368 1383 1563">Änderung, um die interne Konsistenz des Dokuments und Klarheit für die Studiendurchführung zu gewährleisten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1570 810 1704">Synopsis Studiendesign</td> <td data-bbox="815 1570 1098 1704">Modifiziertes Studienschema</td> <td data-bbox="1102 1570 1383 1704">Aktualisiert, um die interne Konsistenz des Dokuments zu gewährleisten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1711 810 1877">Synopsis Ausschlusskriterien</td> <td data-bbox="815 1711 1098 1877">Bestimmte wichtige Ausschlusskriterien wurden aktualisiert</td> <td data-bbox="1102 1711 1383 1877">Aktualisiert, um die interne Konsistenz des Dokuments und Klarheit zu gewährleisten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1883 810 1939">Synopsis Studienmedikament</td> <td data-bbox="815 1883 1098 1939">Tabelle der Studienmedikamente</td> <td data-bbox="1102 1883 1383 1939">Erweiterung, um Studienmedikation und</td> </tr> </tbody> </table>	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des revidierten Protokolls 01			Nummer und Titel des Abschnitts	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung	Synopsis Studiendesign	Informationen über die maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren wurden mit unterstützenden Daten der Studie ergänzt	Informationen zur Behandlungsdauer werden pro programmspezifischer Anforderung mit im Protokoll dargelegten Gründen hinsichtlich Wirksamkeit des Arzneimittels hinzugefügt	Synopsis Studiendesign	Arm A angepasst, um eine vom BICR bestätigte Progression gemäß modifizierten RECIST und/oder RECIST 1.1 zu ermöglichen	Aktualisierungen erfolgten, um dem Hauptteil des Protokolls und den programmspezifischen Anforderungen an die Bildgebung zu entsprechen	Synopsis Studiendesign	Geänderter Zeitplan für die Beurteilung von Tumoren während der Studie	Änderung, um die interne Konsistenz des Dokuments und Klarheit für die Studiendurchführung zu gewährleisten	Synopsis Studiendesign	Modifiziertes Studienschema	Aktualisiert, um die interne Konsistenz des Dokuments zu gewährleisten	Synopsis Ausschlusskriterien	Bestimmte wichtige Ausschlusskriterien wurden aktualisiert	Aktualisiert, um die interne Konsistenz des Dokuments und Klarheit zu gewährleisten	Synopsis Studienmedikament	Tabelle der Studienmedikamente	Erweiterung, um Studienmedikation und
Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des revidierten Protokolls 01																										
Nummer und Titel des Abschnitts	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung																								
Synopsis Studiendesign	Informationen über die maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren wurden mit unterstützenden Daten der Studie ergänzt	Informationen zur Behandlungsdauer werden pro programmspezifischer Anforderung mit im Protokoll dargelegten Gründen hinsichtlich Wirksamkeit des Arzneimittels hinzugefügt																								
Synopsis Studiendesign	Arm A angepasst, um eine vom BICR bestätigte Progression gemäß modifizierten RECIST und/oder RECIST 1.1 zu ermöglichen	Aktualisierungen erfolgten, um dem Hauptteil des Protokolls und den programmspezifischen Anforderungen an die Bildgebung zu entsprechen																								
Synopsis Studiendesign	Geänderter Zeitplan für die Beurteilung von Tumoren während der Studie	Änderung, um die interne Konsistenz des Dokuments und Klarheit für die Studiendurchführung zu gewährleisten																								
Synopsis Studiendesign	Modifiziertes Studienschema	Aktualisiert, um die interne Konsistenz des Dokuments zu gewährleisten																								
Synopsis Ausschlusskriterien	Bestimmte wichtige Ausschlusskriterien wurden aktualisiert	Aktualisiert, um die interne Konsistenz des Dokuments und Klarheit zu gewährleisten																								
Synopsis Studienmedikament	Tabelle der Studienmedikamente	Erweiterung, um Studienmedikation und																								

			wurde um zusätzliche Dosierungen erweitert	Dosierungen in China einzuschließen
		Synopse Studienauswertungen	Aktualisierte Behandlungsarme und –verfahren	Aktualisierung, um für interne Konsistenz und Klarheit im Dokument zu sorgen
		Synopse Studienendpunkte	Aktualisierte sekundäre Endpunkte	Aktualisiert, um die m-RECIST und RECIST 1.1 Kriterien aufzunehmen
		Abschnitt 3.1 Studiendesign und Studiendauer	Modifizierte Behandlungsarme A und B einschließlich der maximalen 2-jährigen Behandlungsdauer und Informationen zur Chemotherapie	Informationen über die Behandlungsdauer pro programmspezifischer Anforderung mit im Protokoll dargelegten Gründen hinsichtlich Wirksamkeit des Arzneimittels wurden hinzugefügt, um für mehr Klarheit bei der Durchführung der Studie zu sorgen
		Abschnitt 3.1 Studiendesign und Studiendauer	Aktualisiertes Studienschema	Aktualisiert, um parallele Studienaktualisierungen zu ergänzen
		Abschnitt 3.3.1 Einschlusskriterien	Klärung der Anforderungen an die Einreichung der Gewebeproben	Aktualisiert, um geeignete Biomarker-Tests im Protokoll zu ermöglichen
		Abschnitt 3.3.1 Einschlusskriterien	Aktualisierung der Messung des Mesothelioms	Aktualisierung erfolgte, um den spezifischen Anforderungen zu entsprechen
		Abschnitt 3.3.1 Einschlusskriterien 2	Aktualisierte bildgebende Beurteilungskriterien hinsichtlich modifiziertem RECIST und RECIST 1.1 sowie aktualisierte bildgebende Beurteilungen	Aktualisiert, um die m-RECIST und RECIST 1.1 Kriterien für die Bewertung der Krankheit aufzunehmen
		Abschnitt 3.3.2 Ausschlusskriterien 2	Zusätzliches Kriterium für den Ausschluss von Patienten mit vorheriger MPM-Therapie	Aktualisiert, um für interne Konsistenz und Klarheit zu sorgen
		Abschnitt 3.3.2 Ausschlusskriterien 2	Zusätzliches Kriterium für den Ausschluss von Patienten, die bestimmte pflanzliche	Hinzugefügtes Ausschlusskriterium ermöglicht die Berücksichtigung eines möglichen Einflusses

			Nahrungsergänzungsmittel verwenden	von Begleitmedikationen
		Abschnitt 3.4.1 Verbotene und/oder eingeschränkte Behandlungen	Formulierungen für verbotene pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel wurden aktualisiert	Ausschlusskriterium wird die potenziellen Auswirkungen dieser Begleitbehandlung begrenzen
		Abschnitt 3.4.2 Andere Einschränkungen und Vorsichtsmaßnahmen	Abschnitt, der inhalative oder topische Steroide bei Vorhandensein einer aktiven Autoimmunerkrankung erlaubt, wurde entfernt	Einschränkung möglicher Auswirkungen von Begleitbehandlungen und, um programmspezifischen Anforderungen zu entsprechen
		Abschnitt 4 Studienmedikamente	Aktualisierte Tabelle 4-1 mit zusätzlichen Dosierungen der Studienmedikamente	Aktualisierte Tabelle, um Studienmedikamente und Dosierungen in China einzuschließen
		Abschnitt 4.5 Studienmedikamente	Aktualisierte Fußnoten in Tabelle 4.5-1	Aktualisiert, um programmspezifischen Anforderungen zu entsprechen und um Klarheit für die Durchführung der Studie zu schaffen
		Abschnitt 4.5.1.2 Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin	Modifizierte Dosierungsanweisungen für Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	Aktualisiert, um Klarheit für die Studiendurchführung zu schaffen
		Abschnitt 4.5.2.1 Kriterien zur Dosisverzögerung für Nivolumab plus Ipilimumab	Kriterien zur Dosisverzögerung für die Studienbehandlung und Abbruchkriterien wurden aktualisiert	Aktualisiert um den programmspezifischen Standards für die Sicherheit der Studienmedikation zu entsprechen
		Abschnitt 4.5.2.2 Kriterien zur Dosisverzögerung für Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin	Kriterien zur Dosisverzögerung für die Studienbehandlung und Abbruchkriterien wurden aktualisiert	Aktualisiert, um den programmspezifischen Standards für die Sicherheit der Studienmedikation zu entsprechen
		Abschnitt 4.5.3.2 Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin	Empfehlung audiometrischer Tests für Patienten, die Cisplatin als Standardtherapie erhalten	Aktualisiert, um den programmspezifischen Standards für die Sicherheit der Studienmedikation zu entsprechen

		Abschnitt 4.5.5.1 Nivolumab Dosisabbruch	Geänderte Abbruchkriterien bei Behandlung mit Nivolumab	Aktualisiert, um den programmspezifischen Standards für die Sicherheit der Studienmedikation zu entsprechen						
		Abschnitt 5.7.1.6 Bewertung der Plasma Circulating tumor DNA (ctDNA) zur Beurteilung des Tumor Mutational Burden (TMB)	Text zur Beschreibung der Sammlung von ctDNA für die Bewertung des TMB hinzugefügt	Um konsistente Gewebeentnahmeverfah ren für Biomarker- Analysen und die Übereinstimmung mit den Programmstandards zu ermöglichen						
		Abschnitt 5.7.3 T- Zell Repertoire Analysen (Vollblut und Tumorgewebeproben)	Überarbeitete Tabelle 5.7.3-1 um die Arme A und B zu berücksichtigen und die Immunphänotypisierung zu ergänzen	Um konsistente Gewebeentnahmeverfah ren für Biomarker- Analysen und die Übereinstimmung mit den Programmstandards zu ermöglichen						
		Abschnitt 7 Data Monitoring Komitee und andere externe Ausschüsse	Aktualisiert um modifizierte RECIST- und RECIST 1.1-Kriterien widerzuspiegeln	Aktualisiert, um den Formulierungen der RECIST-Version 1.1 hinsichtlich Verfahren und Dokumentation zu entsprechen, um Klarheit bei der Studiendurchführung zu schaffen						
		Anhang 2 Behandlungsalgorith men für immunonkologische Wirkstoffe	Behandlungsalgorithme n für die Immunonkologie entfernt	Behandlungsalgorithme n wurden aktualisiert und den Programmstandards zu entsprechen						
		<p><u>Revidiertes Protokoll Version 02</u></p> <p>Vor dem Hintergrund neuer Erkenntnisse bei der Behandlung des MPM wurden Statistik-bezogene Punkte seit der revidierten Protokoll Version 01 angepasst. PFS und OS waren zunächst ko-primäre Endpunkte. Neue MPM-Studiendaten in der Immunonkologie führten allerdings zu der Erkenntnis, dass PFS und ORR die langfristigen Vorteile einer immunonkologischen Behandlung nicht adäquat abbilden können. Zudem können Tumormessungen, die für ORR und PFS benötigt werden, bei Tumoren mit unklar abgegrenzten Tumorrändern wie dem MPM, ungenau ausfallen. Daher wurde OS als alleiniger primärer Endpunkt für diese Studie bestimmt.</p>								
		<p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des revidierten Protokolls 02</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nummer und Titel des Abschnitts</th> <th>Beschreibung der Änderung</th> <th>Kurze Begründung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Synopse Ziele, Endpunkte</td> <td>PFS wurde zu den sekundären</td> <td>Wie in der allgemeinen Begründung oben erläutert, hat die</td> </tr> </tbody> </table>			Nummer und Titel des Abschnitts	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung	Synopse Ziele, Endpunkte	PFS wurde zu den sekundären	Wie in der allgemeinen Begründung oben erläutert, hat die
Nummer und Titel des Abschnitts	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung								
Synopse Ziele, Endpunkte	PFS wurde zu den sekundären	Wie in der allgemeinen Begründung oben erläutert, hat die								

		<p>Abschnitt 1.3.1 Primäres Ziel</p> <p>Abschnitt 1.3.2 Sekundäre Ziele</p> <p>Abschnitt 1.3.3 Explorative Ziele</p> <p>Abschnitt 3.1 Studiendesign und Studiendauer</p> <p>Abschnitt 5.5 Wirksamkeitsbeurteilungen</p>	<p>Endpunkten verschoben</p> <p>explorativer Endpunkt zur Bewertung von Biomarkern und klinischem Ansprechen wurde hinzugefügt</p>	<p>überarbeitete Studie CA209-743 das Gesamtüberleben als primären Endpunkt, während PFS zu einem sekundären Endpunkt wurde</p> <p>Biomarker-Analyse wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt</p>
		<p>Synopse Schema</p> <p>Abbildung 3.1-1 CA209-743 Schema des Studiendesigns</p>	<p>Aktualisiertes Schema</p>	<p>Aktualisiertes Schema mit dem primären Endpunkt</p> <p>Näher erläuterte Beschriftung der Abbildung bzgl. Dauer der Behandlung in Arm A</p>
		<p>Synopse Stichprobenumfang</p> <p>Abschnitt 8.1 Bestimmung der Stichprobengröße</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Alpha-Niveaus für die OS-Analyse, des mOS für Kontrollarm B, des längeren Zeitraums hinsichtlich des Behandlungseffekts, der Akkumulationsrate und der erforderlichen OS-Ereigniszahlen • PFS-Abschnitt wurde entfernt 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisiertes OS Alpha basierend auf der Entfernung von PFS als ko-primären Endpunkt • Aktualisierung der Annahme eines verzögerten Behandlungseffekts in Arm A, des mOS in Arm B und der Entfernung des PFS auf der Grundlage neuer Daten seit Beginn des ursprünglichen Protokolls • Aktualisierung der erforderlichen OS-Ereigniszahlen basierend auf der tatsächlichen Studienakkumulationsrate und Simulationen
		<p>Abschnitt 1.1.2.1 Immuncheckpoint Blockade im MPM</p>	<p>Aktualisierte Studienergebnisse der NISBIT-MESO-1-Studie</p>	<p>Aktualisierte Studienergebnisse der NISBIT-MESO-1 Studie</p>
		<p>Abschnitt 1.2 Forschungshypothese</p>	<p>PFS aus der Forschungshypothese entfernt</p>	<p>Entfernung von PFS als ko-primären Endpunkt, um mit den Formulierungen der</p>

				allgemeinen Begründung konsistent zu sein
		Abschnitt 3.4.1 Verbotene und/ oder eingeschränkte Behandlungen	Verboten ist jeder Lebensimpfstoff/ attenuierter Impfstoff während der Behandlung und bis 100 Tage nach der letzten Dosis	Aktualisierte Formulierung für die Begleitbehandlung zur Anpassung an die aktuellen Programmstandards für Sicherheit
		Abschnitt 4.5.1.1 Nivolumab plus Ipilimumab Tabelle 5.1-2 Übersicht über das Behandlungsverfahren	Formulierung für die Dosierungsberechnungen wurde aktualisiert	Aktualisiert mit der zuvor im Verwaltungsschreiben 6 mitgeteilten Klarstellung zur Dosierung
		Abschnitt 4.5.2.1 Kriterien zur Dosierungsverzögerung für Nivolumab plus Ipilimumab Abschnitt 4.5.4.1 Kriterien für die Wiederaufnahme der Dosierung von Nivolumab Abschnitt 4.5.5.2 Ipilimumab Dosisabbruch	Aktualisierung der Formulierungen bezüglich Dosisänderung bei Amylase- oder Lipase-Anomalien	Aktualisierte Formulierung bzgl. Sicherheit für Amylase- und Lipase-Anomalien zur Anpassung an die aktuellen Programmstandards für Sicherheit
		Abschnitt 4.6 Behandlung über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus (nur Arm A)	Formulierung dahingehend modifiziert, dass für eine Behandlung, die über die anfängliche, vom Prüfer bewertete und durch eine unabhängige zentrale Überprüfung bestätigte Progression hinausgeht, die Genehmigung des BMS Medical Monitors erforderlich ist	Formulierungen geändert, um Klarheit über die erforderliche Zustimmung des Medical Monitors zu schaffen
		Synopse Tabelle 5.1-2 Überblick über die Studienverfahren Tabelle 5.1-3: Nachbeobachtungszeitraum (CA209-743):	Bestätigung des Fortschreitens der Erkrankung durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR) im gesamten Protokolls hinzugefügt	Formulierungen geändert, um Klarheit über die Notwendigkeit des BICR zu schaffen

		Beide Behandlungsarme		
		Tabelle 5.1-2 Überblick über die Studienverfahren Tabelle 5.1-3 Nachbeobachtungszeit raum (CA209-743): Beide Behandlungsarme Abschnitt 8.4.6 Ergebnisse Outcomes Research	Aktualisierte Formulierungen für LCSS-Meso und EQ-5D	Formulierungen wurden modifiziert, um Klarheit über die Sammlung und die zeitliche Planung von Endpunktbewertungen zu schaffen
		Abschnitt 6 Unerwünschte Ereignisse	Definitionen für unerwünschte Ereignisse wurden aktualisiert	Definitionen für unerwünschte Ereignisse wurden aktualisiert, um mit den aktuellen Programmstandards für Sicherheit übereinzustimmen
		Abschnitt 6.3 Anomalien bei Labortestergebnissen	Abschnitt 6.3 wurde entfernt	Aktualisierte Formulierung, die in Abschnitt 6 Unerwünschte Ereignisse aufgenommen wurde, ist redundant und entspricht den aktuellen Programmstandards
		Abschnitt 6.5 Überdosis	Abschnitt 6.5 wurde entfernt	Aktualisierte Formulierung, die in Abschnitt 6 Unerwünschte Ereignisse aufgenommen wurde, ist redundant und entspricht den aktuellen Programmstandards
		Abschnitt 8.1 Bestimmung der Stichprobengröße Abschnitt 8.3 Endpunkte Abschnitt 8.4.2 Wirksamkeitsanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Alpha- Niveaus für die OS-Analyse, des mOS für Kontrollarm B, des längeren Zeitraums hinsichtlich des Behandlungseff ekts, der Akkumulationsr ate und der erforderlichen OS-Ereigniszahl en • PFS-Abschnitt wurde entfernt 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisiertes OS Alpha basierend auf der Entfernung von PFS als ko-primären Endpunkt • Aktualisierung der Annahme eines verzögerten Behandlungseffekts in Arm A, des mOS in Arm B und der Entfernung des PFS auf der Grundlage neuer Daten seit Beginn des ursprünglichen Protokolls

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			<ul style="list-style-type: none"> • PFS wurde von einem primären zu einem sekundären Endpunkt geändert • Hinzufügen von Biomarkern zu den exploratorischen Analysen • Streichung der PFS-Analysen aus den primären Endpunktanalysen, des hierarchischen Testansatzes und der vergleichenden Analysen zwischen den beiden Armen für ORR, DOR und PFS 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der erforderlichen OS-Ereigniszahlen basierend auf der tatsächlichen Studienakkumulationsrate und Simulationen • Entfernung hierarchischer Tests, da PFS und ORR möglicherweise den langfristigen Nutzen einer immunonkologischen Behandlung nicht angemessen abbilden
		Abschnitt 8.5 Interimsanalyse	Aktualisierung der erforderlichen Anzahl an OS-Events für die Interims- und finale Analyse	Änderung der Zahl aufgrund der Streichung von PFS aus den primären Endpunkten und der aktualisierten Studienannahmen und Studienakkumulationsrate
		Anhang 2 Management-Algorithmen für immunonkologische Wirkstoffe	Anhang aktualisiert	Anhang aktualisiert, um den aktuellen Programmstandards für Sicherheit zu entsprechen
		Anhang 3 WOCBP und Methoden der Empfängnisverhütung	Anhang aktualisiert	Anhang aktualisiert, um den aktuellen Programmstandards für Sicherheit zu entsprechen
		Dokumentenhistorie	Aktualisierte und korrigierte Dokumentenhistorie	Aktualisierte und korrigierte Dokumentenhistorie
		Referenzen	Aktualisierte und korrigierte Referenzen	Aktualisierte und korrigierte Referenzen
4	Probanden / Patienten			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung <ul style="list-style-type: none"> • Die Studienteilnehmer müssen ein vom IRB/IEC genehmigtes schriftliches Einverständnisformular gemäß den regulatorischen und institutionellen Richtlinien unterzeichnen und mit dem Datum versehen. Das Einverständnis muss vor der Durchführung jeglicher protokollbezogener Verfahren, welche nicht Teil der gewöhnlichen Versorgung der Patienten sind, eingeholt werden. • Die Studienteilnehmer müssen willens und fähig sein, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan und die Labortests einzuhalten 2. Zielpopulation <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch gesicherte Diagnose eines MPM mit Bestimmung der Histologie epitheloid vs. nicht-epitheloid, eine Thorakoskopie wird dringend empfohlen • Muss an einer fortgeschrittenen inoperablen Erkrankung leiden, für die keine kurative Therapie (Operation mit oder ohne Chemotherapie) verfügbar ist • Verfügbare (archivierte und/oder frische) pathologische Proben für zentralisierte PD-L1 IHC-Tests. Die Teilnehmer können erst nach Eingang der Tumorprobe im Zentrallabor randomisiert werden, ein Testergebnis ist vor der Randomisierung nicht erforderlich. • Eine vorangegangene palliative Strahlentherapie ist akzeptabel. Voraussetzung ist jedoch mindestens ein Abstand von 14 Tagen und das Abklingen jeglicher Anzeichen von Toxizität. Eine vorangegangene prophylaktische Bestrahlung einer Pleurodese oder einer Biopsiestelle ist zulässig. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status von 0-1 • Messbare Krankheit ist definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Mesotheliom-Tumordicke senkrecht zur Brustwand oder zum Mediastinum, die in bis zu 2 Positionen auf 3 verschiedenen Ebenen bei Querschnitten des CT-Scans gemessen werden kann (die Schnitte müssen mindestens 10 mm voneinander entfernt sein), für insgesamt bis zu 6 Messungen. Jede einzelne Messung muss mindestens 10 mm betragen, um als messbare Erkrankung zu gelten und zu der Summe beizutragen, welche die Pleuramessung definiert. ○ Nicht-pleurale metastatische Zielläsionen, eindimensional gemessen nach den RECIST 1.1-Kriterien. ○ Patienten ohne als messbar geltende Pleuraläsionen, aber mit metastatischen Läsionen, welche die Kriterien für eine Zielläsion nach RECIST 1.1 erfüllen, können nach Rücksprache mit dem Medical Monitor für einen Studieneinschluss in Betracht gezogen werden. • Neueinschreibung: Diese Studie erlaubt die Wiederaufnahme eines Patienten, der die Studie vor der Behandlung abgebrochen hat (d. h. der Patient ist nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisiert/ nicht behandelt worden). Bei einer erneuten Einschreibung muss eine erneute Einverständniseingeholt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Pleurodese in der Anamnese sind zugelassen <p>3. Alter und Reproduktionsstatus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre, einschließlich • Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP) müssen innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestsensitivität 25 IU/L oder gleichwertige Einheiten HCG) vorweisen • Frauen dürfen nicht stillen • WOCBP müssen sich bereit erklären, folgende Anweisungen zu Methoden der Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der Einschreibung für die Dauer der Behandlung zu befolgen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Arm A: Für einen Zeitraum von 30 Tagen (Dauer des Ovulationszyklus) zuzüglich 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparates. Die terminale Halbwertszeit von Nivolumab beträgt bis zu 25 Tage. WOCBP, welche Nivolumab plus Ipilimumab erhalten, sollten ein angemessenes Kontrazeptivum verwenden, um eine Schwangerschaft für 23 Wochen (30 Tage zuzüglich 5 Halbwertszeiten Nivolumab) nach der letzten Dosis des Prüfpräparates zu vermeiden. ○ Arm B: Chemotherapie zuzüglich 5 Halbwertszeiten der Chemotherapie plus 30 Tage (Dauer des Ovulationszyklus) für insgesamt 30 Tage nach Abschluss der Behandlung oder für die Dauer, welche durch die lokale Zulassung der verabreichten Chemotherapeutika gegeben ist, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Männer, welche mit WOCBP sexuell aktiv sind, müssen sich bereit erklären, folgende Anweisungen zu Methoden der Empfängnisverhütung für die Dauer der Behandlung zu befolgen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Arm A: Nivolumab plus 5 Halbwertszeiten von Nivolumab plus 90 Tage (Dauer der Spermienregeneration) für insgesamt 31 Wochen nach Abschluss der Behandlung. ○ Arm B: Chemotherapie plus 5 Halbwertszeiten der Chemotherapie plus 90 Tage (Dauer der Spermienregeneration) für insgesamt 90 Tage nach Abschluss der Behandlung oder für die Dauer welche durch die lokale Zulassung der verabreichten Chemotherapeutika gegeben ist, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist (für Patienten, die im Kontrollarm behandelt wurden). • Männer mit Azoospermie sind von den Anforderungen an Verhütungsmittel ausgenommen. WOCBP, die nicht heterosexuell

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aktiv sind, sind ebenfalls von den Anforderungen an die Empfängnisverhütung ausgenommen, müssen sich aber dennoch einem Schwangerschaftstest (nach den beschriebenen Richtlinien) unterziehen.</p> <p>Die Prüfer beraten die WOCBP und Männer, welche mit einer WOCBP sexuell aktiv sind, über die Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung und die Auswirkungen einer unerwarteten Schwangerschaft. Die Patienten müssen sich mindestens bereit erklären, eine hochwirksame Verhütungsmethode, wie in Anhang 3 beschrieben, anzuwenden.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ausnahmen von der infrage kommenden Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Primitives Peritoneal-, Perikard- oder Tunica vaginalis testis-Mesotheliom • Hirnmetastasen, außer wenn sie chirurgisch reseziert oder mit stereotaktischer Strahlentherapie behandelt wurden und sich innerhalb der 3 Monate vor der Aufnahme nicht weiterentwickelt haben. Darüber hinaus müssen die Patienten asymptomatisch sein und entweder keine Kortikosteroide einnehmen oder für mindestens 2 Wochen vor der ersten Behandlung auf einer stabilen oder abnehmenden Dosis von ≤ 10 mg Prednison täglich (oder eines Äquivalent) sein. • Unbestimmte Histologie bezüglich epitheloid vs. nicht-epitheloid 2. Anamnese und gleichzeitige Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Vortherapie mit einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CTLA-4-Antikörper oder jeglichem anderen Antikörper oder Wirkstoff, welcher spezifisch die T-Zell-Kostimulation oder die Checkpoint-Kaskaden angreift. • Vorherige Therapie der MPM (einschließlich Chemotherapie [adjuvant, neoadjuvant], radikale Pleuropneumonektomie mit oder ohne intensitätsmodulierte Strahlentherapie und nicht-palliative RT) • Vorherige intraoperative oder intrakavitäre Chemotherapie bei Pleuramesotheliom • Patienten mit vorangegangenen bösartigen Erkrankungen (außer Nicht-Melanom-Hautkrebs und in-situ Karzinomen, wie: Blase, Magen, Dickdarm, Gebärmutterhals/ Dysplasie, Melanom oder Brust) sind ausgeschlossen, es sei denn, eine vollständige Remission wurde mindestens 3 Jahre vor der ersten Behandlung erreicht und keine zusätzliche Therapie, auch nicht während des Studienzeitraums, ist erforderlich oder wird erwartet. • Andere aktive bösartige Erkrankungen, die ein zeitgleiches Eingreifen erfordern oder für die ein zeitliches Eingreifen während der Studie erwartet wird. • Patienten mit einer aktiven, bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung. Patienten mit Typ-I-Diabetes mellitus, Hypothyreose, welche nur einen Hormonersatz erfordert, Hautkrankheiten (wie Vitiligo, Psoriasis oder Alopezie), die keine systemische Behandlung erfordern, oder Zustände, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>voraussichtlich nicht in Abwesenheit eines externen Triggers wiederkehren, waren in der Studie erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten in einem Zustand, der eine systemische Behandlung entweder mit Kortikosteroiden (> 10mg eines Prednison-Äquivalent täglich) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Behandlung erfordert. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatzsteroid > 10mg Prednison-Äquivalent täglich sind zulässig, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt. • Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, die symptomatisch ist oder die Erkennung oder Behandlung einer vermuteten arzneimittelbedingten Lungentoxizität beeinträchtigen kann • Bekannter medizinischer Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes, das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienmedikamente verbundene Risiko erhöht oder die Interpretation der Sicherheitsergebnisse beeinträchtigt • Patienten mit schweren oder unkontrollierten medizinischen Erkrankungen • Behandlung mit pflanzlichen Präparaten (z. B. Kräuterzusätze oder traditionelle chinesische Medizin), die zur allgemeinen Gesundheitsförderung oder zur Behandlung der zu untersuchenden Krankheit innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung/ Behandlung bestimmt sind. <p>3. Physikalische und Laboruntersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangener positiver Test auf Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) oder Akquiriertes Immundefizienz-Syndrom (AIDS). Hinweis: HIV-Tests müssen an den Orten durchgeführt werden, an denen sie lokal vorgeschrieben sind (z. B. Deutschland, Südafrika). • Jedes positive Testergebnis auf Hepatitis-B-Virus oder Hepatitis-C-Virus, welches das Vorhandensein des Virus anzeigt, z. B. Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg, Australien-Antigen) positiv oder Hepatitis-C-Antikörper (Anti-HCV) positiv (außer wenn HCV-RNA negativ). • Unzureichende hämatologische, renale oder hepatische Funktion, definiert durch einen der folgenden Screening-Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> o WBC < 2000/μL o Neutrophilen < 1500/μL o Thrombozyten < 100 x 10³/μL o Hämoglobin < 9,0g/dL o Serumkreatinin > 1,5 x ULN, außer bei einer Kreatinin-Clearance \geq 40 mL/min (gemessen oder berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel) o AST/ALT > 3,0 x ULN (> 5 x ULN bei Vorhandensein von Lebermetastasen) o Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN (außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, die einen Gesamtbilirubinspiegel < 3,0 mg/dL aufweisen müssen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Allergien und unerwünschte Arzneimittelwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen platinhaltige Verbindungen oder andere Bestandteile der Studienmedikamente. <p>5. Andere Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefangene oder Personen, die unfreiwillig inhaftiert sind. (Hinweis: Unter bestimmten Umständen kann eine Person, die inhaftiert wurde, als Patient aufgenommen werden oder es kann ihr erlaubt werden, als Studienteilnehmer weiterzumachen. Es gelten strenge Bedingungen und die Zustimmung von Bristol-Myers Squibb ist erforderlich). • Patienten, die zwangsweise zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen (z. B. Infektionskrankheit) Krankheit in Gewahrsam sind. <p>Die Eignungskriterien für diese Studie wurden sorgfältig geprüft, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten und um sicherzustellen, dass die Ergebnisse der Studie verwendet werden können. Es ist unbedingt erforderlich, dass die Patienten alle Eignungskriterien vollständig erfüllen. Patienten, welche die Einschluss-/ Ausschlusskriterien nicht erfüllen, dürfen nicht an der Studie teilnehmen. Es kann keine Ausnahmen von dieser Regel geben.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: BMS</p> <p>103 Studienzentren in 21 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Südafrika, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich (UK)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Verabreichung</p> <p><i>Behandlungsarm: Nivolumab + Ipilimumab</i></p> <p>Patienten erhalten Nivolumab 3 mg/kg KG als Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen und Ipilimumab 1 mg/kg KG als Infusion über 30 Minuten alle 6 Wochen, beginnend mit Tag 1 bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder bis zum Studienende, je nachdem was zuerst eintritt. Die Patienten sollten innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung die Behandlung mit der Studienmedikation beginnen.</p> <p>Die Berechnung der Dosis sollte auf Grundlage des Körpergewichts zu Studienbeginn erfolgen. Sofern das Körpergewicht des Patienten weniger als 10% vom Körpergewicht der letzten Dosisberechnung abweicht, ist eine Neukalkulation der nachfolgenden Dosen nicht erforderlich. Jede Dosis sollte, gemäß institutionellen Standard, auf das nächste Milligramm gerundet werden. Der Zeitraum für Patienten zwischen der vorangegangenen und anstehenden 2-wöchigen Dosis Nivolumab sollte mindestens 12 Tage betragen. Dosisanpassungen sind nicht zulässig. Patienten sollten hinsichtlich möglicher Infusionsreaktionen engmaschig überwacht werden. Im Falle einer akuten Infusionsreaktion, sollten die Patienten wie unter Abschnitt 4.8.2 des Protokolls behandelt werden.</p> <p>Sofern die Studienmedikamente (Nivolumab und Ipilimumab) am selben Tag verabreicht werden, wird Nivolumab als erstes verabreicht. Auf die Nivolumab-Infusion muss umgehend ein Bolus einer Salzlösung erfolgen, um die Leitung von Nivolumab zu befreien, bevor mit der Ipilimumab-Infusion begonnen werden kann.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die zweite Infusion ist immer Ipilimumab. Begonnen werden kann mit der zweiten Infusion, nachdem alle Leitungen gespült und Filter gewechselt worden sind und beim Patienten keine Infusionsreaktion aufgetreten ist. Der Abstand zwischen den Infusionen wird voraussichtlich 30 Minuten betragen, ggf. jedoch auch länger oder kürzer je nach Situation.</p> <p><i>Prämedikation für die Anwendung von Nivolumab + Ipilimumab</i> Vor Verabreichung von Nivolumab + Ipilimumab gibt es keine Prämedikation.</p> <p><i>Kontrollarm: Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin</i> Patienten erhalten Pemetrexed 500 mg/m² KOF als 10-minütige Infusion an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m² KOF oder Carboplatin AUC 5 als i.v. Infusion gemäß Zulassung an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus für 6 Zyklen</p> <p>Die Applikation von Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed erfolgt gemäß der Zulassung und/oder den lokalen Richtlinien in Bezug auf das Infusionsschema (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Hydrationsprotokolle).</p> <p>Cisplatin sollte bevorzugt verabreicht werden, jedoch war die Gabe von Carboplatin nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Die Begründung für die Gabe von Carboplatin musste dokumentiert werden.</p> <p>Der Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin und umgekehrt war erlaubt. Der Grund für einen etwaigen Wechsel musste im CRF dokumentiert werden.</p> <p>Wenn der Wechsel aufgrund von Toxizität erfolgt und entweder Cisplatin oder Carboplatin abgesetzt wird, kann das andere Studienmedikament für die verbleibenden Zyklen weiterverwendet werden.</p> <p><i>Prämedikation für die Anwendung von Pemetrexed und Cisplatin</i> Orale Kortikosteroide sollten gemäß den lokalen Standards oder bis zu einer Äquivalenzdosis Dexamethason von 4 mg BID am Tag vor, am Tag selbst und am Tag nach der Applikation von Pemetrexed gegeben werden. Orale Folsäure (350-1000 µg) täglich sollte ab der 1. Woche vor der ersten Dosis Pemetrexed gegeben werden (mind. 5 Dosen Folsäure innerhalb der 7 Tage vor der ersten Dosis). Die tägliche Einnahme von oraler Folsäure sollte während der gesamten Behandlungsdauer und bis 21 Tage nach der letzten Dosis Pemetrexed beibehalten werden. Die intramuskuläre (i.m.) Injektion von Vitamin B12 sollte etwa eine Woche vor der ersten Dosis Pemetrexed erfolgen und während der gesamten Behandlungsdauer gemäß den lokalen Richtlinien wiederholt werden.</p> <p>Vor der Infusion von Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin wird eine Antiemese gemäß den lokalen Standards verabreicht. Empfohlene Antiemetika sind Dexamethason (Dosis gemäß lokalen Standards; ein anderes Kortikosteroid kann mit einer Äquivalenzdosis substituiert werden) und ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist (Wirkstoff nach Wahl des Prüfarztes und gemäß lokalen Behandlungsstandards). Eine zusätzliche antiemetische Prämedikation kann nach Ermessen den Prüfarztes erfolgen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<p>Dosisverzögerung</p> <p>Bei einer vom Prüfarzt beurteilten radiologischen Progression der Erkrankung, konnte die Gabe der Studienmedikation (Nivolumab, Ipilimumab, Pemetrexed, Cisplatin, Carboplatin) hinausgezögert werden, bis die Bestätigung der Progression durch das BICR vorlag. Wurde die Progression nicht bestätigt, musste die Behandlung fortgesetzt werden.</p> <p>Alle Wirkstoffe konnten abhängig von der Schwere und Art bestimmter UE verzögert verabreicht werden.</p> <p>Dosisreduktion</p> <p><i>Nivolumab oder Ipilimumab</i> Dosisreduktionen für Nivolumab oder Ipilimumab waren nicht erlaubt.</p> <p><i>Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin</i> Pro Studienmedikament sind maximal 2 Dosisreduktionen zulässig. Sind weitere Reduzierungen erforderlich, muss das jeweilige Studienmedikament abgesetzt werden. Wenn eine Dosis einmal reduziert wurde, sollte sie für alle nachfolgenden Dosierungen reduziert bleiben, es sei denn, die Dosis wird weiter reduziert. Dosissteigerungen sind nicht zulässig.</p> <p>Wenn eines der Studienmedikamente aufgrund arzneimittelbedingter Toxizität während eines Behandlungszyklus verzögert wird, können die anderen Studienmedikamente des Regimes nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. Bei Wiederaufnahme der Dosierung sollte die Dosisreduktion nur auf das zurückgehaltene Studienmedikament angewendet werden.</p> <p>Es wird empfohlen bei allen Patienten, die Cisplatin erhalten, einen audiometrischen Test vor dem Behandlungsbeginn und vor jeder nachfolgenden Dosis Cisplatin gemäß den lokalen oder institutionellen Behandlungsstandards durchzuführen. Empfehlungen für Dosisänderungen für Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin sollten die lokalen institutionellen Standards berücksichtigen. Die Dosislevel für Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:</p> <table border="1" data-bbox="544 1429 1268 1659"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pemetrexed</th> <th>Cisplatin</th> <th>Carboplatin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anfangsdosis</td> <td>500 mg/m²</td> <td>75 mg/m²</td> <td>AUC 5,0</td> </tr> <tr> <td>Dosislevel-1</td> <td>375 mg/m²</td> <td>56 mg/m²</td> <td>AUC 4,0</td> </tr> <tr> <td>Dosislevel-2</td> <td>250 mg/m²</td> <td>38 mg/m²</td> <td>AUC 3,0</td> </tr> <tr> <td>Dosislevel-3</td> <td>Stopp des Wirkstoffs</td> <td>Stopp des Wirkstoffs</td> <td>Stopp des Wirkstoffs</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dosisanpassungen bei hämatologischer und/oder nicht-hämatologischer Toxizität sind dem Protokoll Abschnitt 4.5.3 zu entnehmen.</p> <p>Abbruch der Studienmedikation</p> <p>Alle Wirkstoffe sollten abhängig von der Schwere und Art bestimmter UE abgebrochen werden.</p>		Pemetrexed	Cisplatin	Carboplatin	Anfangsdosis	500 mg/m ²	75 mg/m ²	AUC 5,0	Dosislevel-1	375 mg/m ²	56 mg/m ²	AUC 4,0	Dosislevel-2	250 mg/m ²	38 mg/m ²	AUC 3,0	Dosislevel-3	Stopp des Wirkstoffs	Stopp des Wirkstoffs	Stopp des Wirkstoffs
	Pemetrexed	Cisplatin	Carboplatin																			
Anfangsdosis	500 mg/m ²	75 mg/m ²	AUC 5,0																			
Dosislevel-1	375 mg/m ²	56 mg/m ²	AUC 4,0																			
Dosislevel-2	250 mg/m ²	38 mg/m ²	AUC 3,0																			
Dosislevel-3	Stopp des Wirkstoffs	Stopp des Wirkstoffs	Stopp des Wirkstoffs																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beim vorzeitigen Absetzen von Nivolumab wurde auch Ipilimumab abgesetzt. Beim vorzeitigen Absetzen von Ipilimumab konnte die Therapie mit Nivolumab fortgesetzt werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <p>Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tod. Patienten die nicht gestorben sind, werden ab dem letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an welchem sie noch am Leben waren. Während der Behandlungsphase wird das Gesamtüberleben kontinuierlich verfolgt und nach Absetzen der Studienmedikation alle 3 Monate persönlich oder per Telefonkontakt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR • DCR • PFS • Bewertung der PD-L1-Expression als prädiktiver Biomarker für ORR, PFS und Gesamtüberleben. <p>ORR (bestimmt durch BICR) ist definiert als Anteil aller randomisierten Patienten deren bestes Gesamtansprechen (BOR) ab Randomisierung entweder komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) (nach angepassten m-RECIST und/oder RECIST v1.1-Kriterien) (bestimmt durch BICR) ist.</p> <p>DCR ist definiert als Anteil aller randomisierten Patienten, BOR entweder vollständiges Ansprechen (CR) partielles Ansprechen (PR) oder Stabile Erkrankung (SD) ist (nach angepassten m-RECIST und/oder RECIST v1.1-Kriterien) (bestimmt durch BICR).</p> <p>BOR ist definiert als bestes Ansprechbezeichnung zwischen der Randomisierung und dem Tag der objektiv dokumentierten Progression oder dem Tag der nachfolgenden Krebstherapie (einschließlich tumor-bezogener Strahlentherapie, tumor-bezogener Operation und systematischer Therapie), je nachdem was als erstes auftritt. Bei Patienten ohne dokumentierte Progression oder anschließende Krebstherapie werden alle verfügbaren Ansprechbezeichnungen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Bei Patienten, welche die Studienbehandlung über die Progression hinaus fortsetzen, sollte die BOR auf der Grundlage derjenigen Ansprechbezeichnungen erfolgen, die bis zur ersten BICR-bestätigten Progression dokumentiert wurden.</p> <p>Dauer des Ansprechens (DOOR) und Zeit bis zum Ansprechen (TTOR) werden als Teil der ORR ebenfalls ausgewertet.</p> <p>DOOR ist definiert als Zeitraum zwischen dem ersten Ansprechen und der ersten dokumentierten Progression (nach angepassten m-RECIST und/oder RECIST v1.1-Kriterien) oder dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, die weder einen Progress erlitten noch gestorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TTOR ist definiert als der Zeitraum ab Randomisierung bis zum ersten CR oder PR. DOOR und TTOR werden nur bei Patienten ausgewertet, die ein Ansprechen (CR oder PR) hatten.</p> <p>PFS (bestimmt durch BICR) ist definiert als Zeitraum ab Randomisierung bis zur dokumentierten Tumorprogression (nach angepassten m-RECIST und/oder RECIST v1.1-Kriterien) (bestimmt durch BICR) oder Tod jeglicher Ursache. Für Patienten, welche ohne einen vorher dokumentierten Progress versterben, wird angenommen, dass sie am Tag ihres Todes einen Progress erlitten haben. Patienten, die weder einen Progress erlitten haben noch verstorben sind, werden ab dem Tag der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung zensiert. Patienten, die weder eine Tumoruntersuchung während der Studie hatten noch verstorben sind, werden ab dem Tag der Randomisierung zensiert. Patienten, die eine anschließende Krebstherapie begonnen haben, ohne dass zuvor eine Progression des Tumors dokumentiert wurde, werden ab der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung vor Beginn der anschließenden Krebstherapie zensiert. Tumoruntersuchungen sind geplant für die 6. Woche (± 7 Tage) ab der ersten Dosis, alle 6 Wochen bis zur 48. Woche (± 7 Tage) und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Progression oder dem Abbruch der Behandlung, je nachdem was später eintritt.</p> <p><u>Patientenrelevante explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit • EQ-5D VAS und Indexwert • LCSS-Meso. <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden gemessen als die Inzidenz Unerwünschter Ereignisse, Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Laboranomalien. Bewertungen von unerwünschten Ereignissen und Labortests werden zu Beginn der Studie und kontinuierlich während der gesamten Studie zu Beginn jedes nachfolgenden Zyklus durchgeführt.</p> <p>Der Gesundheitszustand der Patienten wird mit dem EQ-5D gemessen. Die EQ-5D VAS erfasst den selbstbewerteten Gesundheitszustand des Patienten auf einer vertikalen, visuellen Analogskala mit 100 Punkten (0 = schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100 = bester vorstellbarer Gesundheitszustand]).</p> <p>Als Teil der explorativen Ziele werden die krankheitsbezogenen Symptome und die Lebensqualität mit Hilfe des LCSS-Meso bewertet (Responderanalyse bzgl. Verbesserung/Verschlechterung des ASBI um mindestens 10 Punkte innerhalb von 12 Wochen nach Randomisierung).</p> <p>Der Patiententeil der LCSS-Skala besteht aus 6 symptom-spezifischen Fragen bzgl. Husten, Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen, Hämoptyse und Appetitverlust plus 3 Summenscores bzgl. Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Item der Hämoptyse wurde für den LCSS-Meso gestrichen. Der modifizierte patientenberichtete Teil besteht nun aus 8 Items und der vom Beobachter auszufüllende Teil aus 5 Items. Der Grad der Beeinträchtigung wird auf einer visuellen Analogskala mit 100 mm Länge dokumentiert, wobei Werte von 0 bis 100 möglich sind und 0 den besten Wert darstellt. Der durchschnittliche ASBI-Score wird bei jeder Erhebung als Mittelwert der 6 symptom-spezifischen Fragen des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		LCSS-Meso berechnet. Der durchschnittliche ASBI-Score liegt zwischen 0 und 100, wobei 0 der bestmögliche Wert und 100 der schlechteste Wert ist.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Etwaige Änderungen sind bereits unter Item 3b beschrieben und sind diesem zu entnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl basierte auf dem Vergleich der beiden Behandlungsarme hinsichtlich des primären Endpunkts OS (zweiseitiges Gesamt-Alpha in Höhe von 0,05).</p> <p>Bei 606 randomisierten Patienten wird mit ca. 473 Ereignissen (Todesfällen) eine 90%-ige Power erzielt, um ein durchschnittliches Hazard Ratio in Höhe von 0,72 (Fehler 1. Art in Höhe von 0,05; zweiseitig) zu erhalten.</p> <p>Es gab eine geplante Interimsanalyse für OS (Überlegenheit) bei ca. 85% der Ereignisse (d. h. 403 Ereignisse).</p> <p>Es wurde geschätzt, dass ca. 38/56 Monate benötigt werden, um die erforderliche Anzahl der Ereignisse für die Interims-/finale Analyse zu erhalten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt Gesamtüberleben war nach 403 Todesfällen (voraussichtlich 38 Monate nach Studienbeginn) geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden in zwei parallele Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert, stratifiziert nach Tumorphistologie (epitheloid vs. nicht-epitheloid) und Geschlecht (männlich vs. weiblich).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis	Nachdem die anfängliche Eignung des Patienten festgestellt und seine Einwilligung eingeholt wurde, muss der Patient über ein IWRS in die Studie aufgenommen werden, um die Patientennummer zu erhalten. Jedem Patienten, der die Einwilligungserklärung unterschreibt, muss eine Probandennummer durch das IWRS zugewiesen werden. Spezifische Anweisungen zur Verwendung des IWRS wurden den Studienzentren in einem separaten Dokument zur Verfügung gestellt. Der Prüfarzt oder Beauftragte registriert den Patienten für die Einschreibung gemäß den diesbezüglichen Vorgaben von BMS. Die Einschreibung endet, sobald etwa 600 Patienten randomisiert wurden.

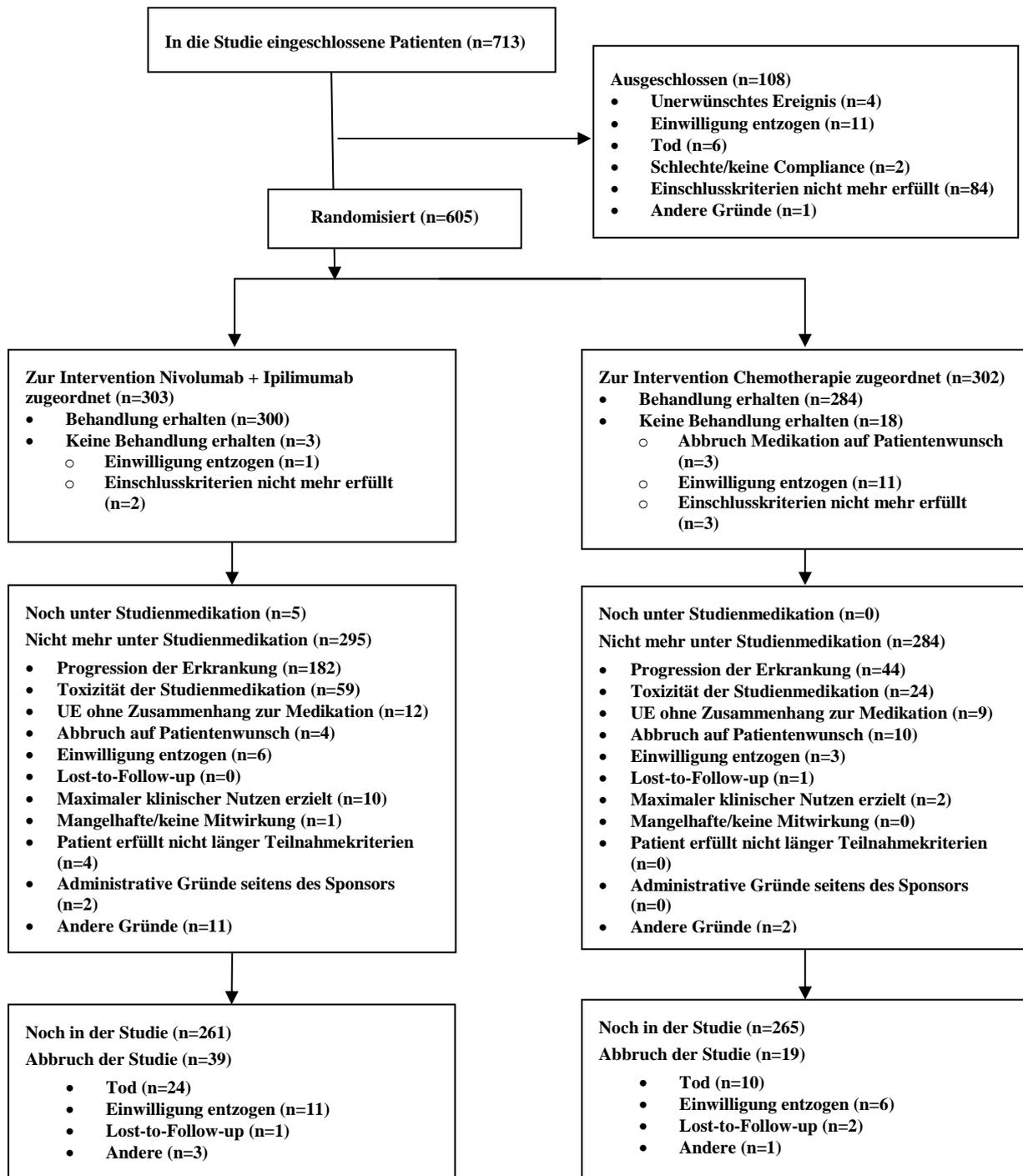
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IWRS.
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) Nicht verblindet, offene Studie b) Nicht verblindet, offene Studie c) Offene Studie, aber verblindeter, unabhängiger zentraler Review (BICR) der Tumorbewertung bzgl. Progression und Ansprechen gemäß m-RECIST und/oder RECIST-Kriterien 1.1.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Vergleich des primären Endpunkts OS zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem Log-Rank-Test durchgeführt (Signifikanzniveau von insgesamt $\alpha = 0,05$), stratifiziert nach Histologie und Geschlecht. Für die OS-Analyse waren eine Interims- und eine finale Analyse im Rahmen eines sequentiellen Testverfahrens geplant, um den alpha-Fehler von insgesamt 0,05 einzuhalten. HR und korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) werden mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger Kovariate ermittelt. Überlebenskurven, Mediane und 95 %-KI sowie Raten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 95 %-KI zu festen Zeitpunkten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>ORRs oder DCRs und deren korrespondierende 95%-KIs werden für jeden Arm mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Die PFS-Kurven für jeden randomisierten Arm werden mittels KM-Schätzern geschätzt. Die zweiseitigen 95%-KIs für das mediane PFS werden mit der Brookmeyer-Crowley Methode (mittels Log-Log-Transformation) berechnet. Die PFS-Raten bei 6, 12, 18, 24, 36, 48 Monaten und 5 Jahren werden mittels KM-Schätzern auf der PFS-Kurve für jeden randomisierten Arm geschätzt, vorausgesetzt, die minimale Nachbeobachtung ist länger als der Zeitpunkt, zu dem die Rate berechnet wird. Zugehörige zweiseitige 95%-KIs werden mit der Greenwood-Formel (mittels Log-Log-Transformation) berechnet.</p> <p>Die Analysen zur Sicherheit werden für alle Patienten, die eine Behandlung erhalten haben, durchgeführt. Deskriptive Statistiken zur Sicherheit werden anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 des National Cancer Institute (NCI) nach Behandlungsarm dargestellt. Alle UEs während der Behandlung, therapiebezogene UE, verzögerte arzneimittelbedingte UE, schwerwiegende UE (SUE) und therapiebezogene SUE werden anhand der Kriterien für den schlechtesten Grad nach NCI CTCAE v4.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) tabellarisch dargestellt.</p> <p>Die Laborparameter während der Studie, einschließlich Hämatologie, Chemie, Leber- und Nierenfunktion, werden anhand der Kriterien für den schlechtesten Grad nach NCI CTCAE v4.0 zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Endpunkte der Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen für folgende Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (weiß vs. asiatisch vs. andere) • Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt) • ECOG-Performance Status (0 vs. ≥1) • Tumorhistologie lt. IVRS (Epitheloid vs. Nicht-epitheloid) • Krankheitsstadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III vs. Stadium IV vs. nicht berichtet) • Raucherstatus (niemals vs. ehemals vs. derzeit vs. unbekannt) • Vorherige Radiotherapie (ja vs. nein) • Vorherige systemische Therapie (ja vs. nein) • PD-L1-Status (positiv vs. negativ vs. nicht berichtet)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flow Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	<p>a) Randomisiert N=605</p> <p>Behandlungsarm (Nivolumab + Ipilimumab): n=303</p> <p>Kontrollarm (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin): n=302</p> <p>b) Behandelt N=584</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Behandlungsarm (Nivolumab + Ipilimumab): n=300 Kontrollarm (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin): n= 84 c) Analyse des primären Endpunktes OS N=605 Behandlungsarm (Nivolumab + Ipilimumab): n=303 Kontrollarm (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin): n= 302
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Nivolumab + Ipilimumab: N=303</u> Keine Behandlung erhalten: n=3 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch Medikation auf Patientenwunsch: n=0 • Einwilligung entzogen: n=1 • Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt: n=2 • Nicht berichtet: n=0 Nicht mehr unter Studienmedikation: n=295 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Erkrankung: n=182 • Toxizität der Studienmedikation: n=59 • UE ohne Zusammenhang zur Medikation: n=12 • Abbruch auf Patientenwunsch: n=4 • Einwilligung entzogen: n=6 • Lost-to-Follow-up: n=0 • Maximaler klinischer Nutzen erzielt: n=10 • Mangelhafte/keine Mitwirkung: n=1 • Patient erfüllt nicht länger Teilnahmekriterien: n=4 • Administrative Gründe seitens des Sponsors: n=2 • Andere Gründe: n=11 • Nicht berichtet: n=4* Abbruch der Studie: n=39 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Tod: n=24 • Einwilligung entzogen: n=11 • Lost-To-Follow-up: n=1 • Andere: n=3 <u>Chemotherapie: N=302</u> Keine Behandlung erhalten: n=18 Gründe: <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch Medikation auf Patientenwunsch: n=3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung entzogen: n=11 • Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt: n=3 • Nicht berichtet: n=1 <p>Nicht mehr unter Studienmedikation: n=284</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Erkrankung: n=44 • Toxizität der Studienmedikation: n=24 • UE ohne Zusammenhang zur Medikation: n=9 • Abbruch auf Patientenwunsch: n=10 • Einwilligung entzogen: n=3 • Lost-to-Follow-up: n=1 • Maximaler klinischer Nutzen erzielt: n=2 • Mangelhafte/keine Mitwirkung: n=0 • Patient erfüllt nicht länger die Teilnahme Kriterien: n=0 • Administrative Gründe seitens des Sponsors: n=0 • Andere Gründe: n=2 • Nicht berichtet: n=189* <p>*Beinhaltet Patienten, die die maximale Behandlungsdauer gemäß Studienprotokoll erreicht haben (Chemotherapie: 6 Zyklen; Nivolumab + Ipilimumab: 2 Jahre)</p> <p>Abbruch der Studie n=19</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod: n=10 • Einwilligung entzogen: n=6 • Lost-To-Follow-up: n=2 • Andere: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 29.11.2016</p> <p>Letzte Visite des letzten Patienten für die Interimsanalyse: 15.01.2020</p> <p>Database lock: 03.04.2020</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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



Flow-Chart für Studie CA209-743

Stand zum Database lock am 03.04.2020

* Beinhaltet Patienten, die die maximale Behandlungsdauer gemäß Studienprotokoll erreicht haben (Chemotherapie: 6 Zyklen; Nivolumab + Ipilimumab: 2 Jahre)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

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

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

Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-743

Studie: CA209-743

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [11]	A
Studienregistereinträge [31-37]	B
Publikation [38]	C
Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (siehe Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie separater Anhang 4-G)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

CA209-743 ist eine randomisierte, offene, Phase-III-Studie mit den Behandlungsarmen Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed).

Geeignete Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Tumorhistologie (epitheloid vs. nicht-epitheloid) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) randomisiert.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie) randomisiert, stratifiziert nach Tumorhistologie (epitheloid vs. nicht-epitheloid) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Es wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan angewendet.

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja unklar nein

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

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie) randomisiert, stratifiziert nach Tumorphistologie (epitheloid vs. nicht-epitheloid) und Geschlecht (männlich vs. weiblich).

A

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

ja unklar nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-743 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-743 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-743 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

A, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen rund 41 % bis 44 % der Patienten erhielten eine systemische Folgetherapie (44,2 % vs. 40,7 % für Nivolumab + Ipilimumab vs. Vergleichstherapie). Immuntherapie als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit gegeben (3,3 % vs. 20,2 % für Nivolumab + Ipilimumab vs. Vergleichstherapie). Ebenso zeigten sich Unterschiede beim Anteil der Patienten mit einer Chemotherapie als Folgetherapie (43,2 % vs. 31,5 % für Nivolumab + Ipilimumab vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht.

A, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Ein ähnlicher Anteil an Patienten in beiden Studienarmen - 41 % bis 44 % - erhielt eine systemische Folgetherapie. Immuntherapie als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit gegeben (3,3 % vs. 20,2 % für Nivolumab + Ipilimumab vs. Vergleichstherapie). Ebenso zeigten sich Unterschiede beim Anteil der Patienten mit einer Chemotherapie als Folgetherapie (43,2 % vs. 31,5 % für Nivolumab + Ipilimumab vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-743 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS-Meso konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der LCSS-Meso ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die

Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS-Meso konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-743 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-743 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der LCSS-Meso ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, UE von besonderem Interesse (AESI: spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) und weitere UE von besonderem Interesse (OESI)), UE auf SOC/PT-Ebene (SOC: System Organ Class; PT: Preferred Terms)

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI: spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) und weitere UE von besonderem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils für jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE (nicht bei AESI). Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-743 hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen

UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: 584/605 (96,5 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Die Behandlungsdauer war im Nivolumab + Ipilimumab-Arm deutlich länger als im Chemotherapie-Arm: Median 5,55 Monate vs. 3,48 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE

und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: 584/605 (96,5 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer war im Nivolumab + Ipilimumab-Arm deutlich länger als im Chemotherapie-Arm: Median 5,55 Monate vs. 3,48 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI: spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
