

IQWiG-Berichte – Nr. 130

**Ipilimumab –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-07
Version: 1.0
Stand: 27.04.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.02.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-07

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung A12-07 stand nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Andreas Gerber
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Florina Kerekes
- Regine Potthast
- Guido Skipka
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Ipilimumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Ipilimumab, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	22
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	22
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	25
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	26
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	26
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	26
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	27
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	27
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	28
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	30
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	30
2.7.2.3.2 Studienpool	31
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	35
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	37
2.7.2.4.3 Ergebnisse	37

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	40
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	40
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	40
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	41
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	41
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	41
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	43
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	43
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	43
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	43
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	43
3	Kosten der Therapie	44
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	44
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	44
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	44
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	45
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	46
3.2.1	Behandlungsdauer	46
3.2.2	Verbrauch	46
3.2.3	Kosten.....	47
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	47
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	47
3.2.6	Versorgungsanteile	48
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	48

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	49
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	49
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	49
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	50
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	50
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	50
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
6	Literatur	53
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	55
	Anhang B – Ergebnisse der Studie MDX010-20 zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse – Darstellung aller Studienarme	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	3
Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC.....	8
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie.....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen.....	13
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie MDX010-20.....	14
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	15
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte aus der Studie MDX010-20.....	16
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für die Studie MDX010-20.....	17
Tabelle 9: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse zum Gesamtüberleben.....	18
Tabelle 10: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	18
Tabelle 11: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC (gepoolte Daten der Arme IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC) vs. Placebo / BSC, Ergebnisse Nebenwirkungen..	20
Tabelle 12: MDX010-20: Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	23
Tabelle 13: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	25
Tabelle 14: Zusammenfassung Ipilimumab: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	50
Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	51
Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient.....	51
Tabelle 17: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse zum Gesamtüberleben.....	56
Tabelle 18: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	57
Tabelle 19: MDX010-20: direkter Vergleich von gepoolten Daten der Gruppen Ipilimumab / BSC und Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse Nebenwirkungen.....	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BSC	best supportive care
CTCAE	National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
gp100	Glykoprotein 100 (Tumorvakzin)
HR	Hazard Ratio
IL-2	Interleukin-2
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
LDH	Laktatdehydrogenase
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Plc	Placebo
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ipilimumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2012 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei verschiedenen Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos. Eine Beeinträchtigung der Bewertung resultierte daraus jedoch nicht.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

(Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitt 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitt 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitt 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ipilimumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu *best supportive care* (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Behandlung erhalten haben.

In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit *best supportive care* zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Ipilimumab als Monotherapie mit *best supportive care* verglichen wird, eingeschlossen werden. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag 1 relevante Studie vor (MDX010-20). Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit 3 parallelen Studienarmen (Randomisierungsschema: 3:1:1).

- Ipilimumab + gp100 + BSC (1)
- Ipilimumab + Placebo + BSC (2)
- Placebo + gp100 + BSC (3)

In der Studie wurde in 2 der 3 Behandlungsarme ein nicht zugelassenes Tumorzellvakzin (gp100) eingesetzt, das die körpereigene Immunantwort spezifisch auf Tumorzellen verstärken soll. Die Prüfung des Instituts hinsichtlich möglicher Einflüsse von gp100 auf den Vergleich von Ipilimumab und *best supportive care* ergab, dass die Gabe von gp100 keine die Grundaussage der Bewertung infrage stellende Wirkung hervorruft. Die Arme 1 und 2 sind somit als Arme mit Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* (Ipilimumab / BSC) und Arm 3 als alleinige *best supportive care*-Gabe (Placebo / BSC) zu betrachten. Zur Erhöhung der statistischen Präzision wurden die Ergebnisse beider Ipilimumab-Arme (1 und 2) gepoolt, sofern dies für die jeweiligen Endpunkte direkt möglich war. Für die Endpunkte, für die ein Poolen der Ergebnisse beider Ipilimumab-Arme anhand der vorliegenden Daten nicht direkt umsetzbar war, wurden die Ergebnisse von Arm 1 (aufgrund der höheren Fallzahl in diesem

Behandlungsarm) verwendet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden abschließend die Vergleiche der beiden Arme, die Ipilimumab enthielten, mit Placebo parallel dargestellt und qualitativ zusammengefasst, um das Ausmaß des Zusatznutzens genauer einschätzen zu können. Als Vergleichsarm diente in allen Fällen Arm 3 (Placebo + gp100 + BSC).

Das Verzerrungspotenzial der Studie, die in die Bewertung eingegangen ist, war auf Studienebene sowie auf Endpunktebene mit einer Ausnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) niedrig. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz aus dieser Studie konnten aus den Daten Hinweise (z. B. auf einen Zusatznutzen) abgeleitet werden.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Damit gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Morbidität

Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab ist für Endpunkte zur Morbidität demnach nicht belegt.

Lebensqualität

Bei den im Fragebogen EORTC QLQ-C30 betrachteten Domänen (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom Obstipation ein statistisch signifikanter Nachteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Aus diesem Ergebnis einer einzelnen Domäne des Fragebogens wird kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Nebenwirkungen

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für diese Endpunkte nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten in der Ipilimumab / BSC-Gruppe statistisch signifikant häufiger auf als in der Placebo / BSC-Gruppe. Ein größerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds nicht belegt, da aufgrund der geringen Präzision eine nur geringfügige Effektstärke statistisch nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei der Betrachtung der therapieassoziierten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (alle Ereignisse, schwere [\geq CTCAE-Grad 3] und schwerwiegende Ereignisse) sowie der Studienabbrüche infolge therapieassoziiierter immunvermittelter Ereignisse zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant höhere Rate unter Ipilimumab/BSC im Vergleich zu Placebo/BSC. Damit ergibt sich für therapieassoziierte immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ipilimumab wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis). Auf der Seite der positiven Effekte wird für das Gesamtüberleben das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Auf der Seite der negativen Effekte wird das Ausmaß „erheblich“ für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse erreicht. Dabei wird das Ausmaß „beträchtlich“ jeweils für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Abbrüche infolge immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und das Ausmaß „erheblich“ jeweils für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse erreicht. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kommt das Institut zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *best supportive care* von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *best supportive care*.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene abgeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu *best supportive care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Behandlung erhalten haben.

In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit *best supportive care* zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Ipilimumab als Monotherapie mit *best supportive care* verglichen wird, eingeschlossen werden.

In der eingeschlossenen placebokontrollierten dreiarmligen Studie haben die Patienten aller Behandlungsgruppen eine als *best supportive care* eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studie vergleicht die Gabe von Ipilimumab zusätzlich zu *best supportive care* mit *best supportive care* allein.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- bis zum 13.12.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Ipilimumab (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Ipilimumab (letzte Suche am 17.11. 2011, Recherche des pU)
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Ipilimumab in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 10.02.2012. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der resultierende Studienpool entsprach dem des pU.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 2 aufgeführte Zulassungsstudie MDX010-20 eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MDX010-20	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; BSC: best supportive care

In der Studie wurden gemäß den Einschlusskriterien Patienten mit fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanomen behandelt. Laut Fachinformation [3] ist Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen zugelassen. Die Studienpopulation deckt Patienten mit metastasierten resezierbaren Melanomen nicht ab und umfasst damit nicht das gesamte Anwendungsgebiet. Ob die beobachteten Effekte auch auf diese Patienten übertragbar sind, ist unklar. Weiterhin umfasst die Studienpopulation gemäß der Einschlusskriterien der Studie ausschließlich Patienten mit dem Genotyp HLA-A*0201. In den vorgelegten Unterlagen gab es keinen Hinweis auf einen Einfluss des Genotyps HLA-A*0201 auf die Effekte von Ipilimumab. Daher wird die Übertragbarkeit der beobachteten Effekte auf HLA-A*0201-negative Patienten angenommen. In der Studie werden die folgenden Vergleichsarme untersucht:

- Ipilimumab + gp100 (1)
- Ipilimumab + Placebo (2)
- Placebo + gp100 (3)

Hinsichtlich des Studiendesigns sind die folgenden beiden Aspekte zu beachten: In der Studie war *best supportive care* nicht Teil der Randomisierung. Zudem wurde in 2 Behandlungsarmen eine nicht zugelassene Substanz eingesetzt (gp100), deren Interaktion mit Ipilimumab überprüft werden muss. gp100 ist ein experimentelles, seit 1996 in Studien untersuchtes, aber bisher nicht zur Zulassung eingereichtes Tumorstoff. Es besteht aus 2 Peptidsequenzen eines für Melanomzellen spezifischen Antigens, das T-Zellen stimulieren kann, und soll die körpereigene Immunantwort spezifisch auf Tumorzellen verstärken. Dieses Tumorstoff wurde in der Studie eingesetzt, um zu untersuchen, ob die Gabe des Tumorstoffs die durch Ipilimumab hervorgerufene unspezifische Immunantwort verstärken kann.

Für die Studie wurde zunächst geprüft, ob diese Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab im Vergleich zu *best supportive care* zulässt. Für die Prüfung wurde nicht nur die randomisiert zugewiesene Behandlung, sondern auch die Begleitbehandlung betrachtet. Weiterhin wurde untersucht, ob die Gabe von gp100 einen Einfluss auf die Effekte von Ipilimumab hat.

Das Institut gelangt zu der Einschätzung, dass die Patienten aller Behandlungsarme *best supportive care* als Begleitmedikation erhielten. Hinsichtlich der Gabe von gp100 wurde keine die Bewertung ernsthaft infrage stellende Interaktion mit Ipilimumab festgestellt. Die Verwendung der Studienarme mit gp100 wird deshalb als vertretbar eingeschätzt. Eine detaillierte Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.2.3.2 zu entnehmen.

Das Institut schätzt die Studie als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ein und stimmt darin mit dem pU überein.

Die 3 Behandlungsarme der Studie stellen sich für die vorliegende Bewertung wie folgt dar:

- Ipilimumab + (gp100) + BSC (1)
- Ipilimumab + Placebo + BSC (2)
- Placebo + (gp100) + BSC (3)

Die Arme 1 und 2 werden in der vorliegenden Bewertung als Behandlungsgruppe zur Untersuchung von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* betrachtet (Ipilimumab / BSC). Arm 3 ist als Behandlungsgruppe zur Untersuchung einer alleinigen *best supportive care*-Therapie anzusehen (Placebo / BSC).

Zur Erhöhung der statistischen Präzision werden die Daten beider Ipilimumab-Arme (1 und 2) gepoolt, sofern dies für die Endpunkte direkt möglich ist. Für die Endpunkte, für die ein Poolen beider Ipilimumab-Behandlungsarme anhand der vorliegenden Daten nicht direkt umsetzbar ist, wird der Vergleich von Arm 1 mit Arm 3 herangezogen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, weil Arm 1 aufgrund des Randomisierungsschemas von 3:1:1 eine höhere Fallzahl als Arm 2 aufweist und somit zu einer höheren Präzision der Ergebnisse des Vergleichs führt.

Hinsichtlich der Festlegung, welche Vergleichsarme für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen sind, weicht das Institut vom Vorgehen des pU ab. Der pU schließt in seine Bewertung ausschließlich den Vergleich der beiden Arme 2 und 3 ein, obwohl seine Einschätzung zum Einfluss von gp100 und zur Gabe von BSC mit der des Instituts übereinstimmt. Eine Begründung für dieses Vorgehen wird nicht genannt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die zur Nutzenbewertung herangezogene Studie MDX010-20.

Die Studie MDX010-20 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie mit 3 parallelen Studienarmen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit inoperablem malignem Melanom des Stadiums III oder IV eingeschlossen. Die Patienten waren mit Interleukin-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemusin und / oder Carboplatin vorbehandelt und hatten unter dieser Behandlung kein Tumoransprechen gezeigt, einen Rückfall erlitten oder konnten die Behandlung wegen Unverträglichkeit nicht fortführen. Die eingeschlossenen Patienten mussten zudem den Genotyp HLA-A*0201 im Leukozytenantigen aufweisen (HLA-A*0201-positive Patienten). Dieses Einschlusskriterium wurde in der Studie gewählt, weil in 2 Behandlungsarmen das Tumorstoff gp100 eingesetzt wurde. Dieses besteht aus 2 Peptidsequenzen eines für Melanomzellen spezifischen Antigens und soll die körpereigene Immunantwort auf Tumorzellen verstärken.

Ipilimumab wurde in der Studie mit einer Dosierung von 3 mg/kg alle 3 Wochen verabreicht, und zwar als intravenöse Infusion über 90 Minuten. Das Tumorstoff gp100 wurde subkutan mit 1 mg je Peptid im Anschluss an die Ipilimumabinfusion injiziert. Die Verabreichung der jeweiligen Placebos erfolgte in analoger Weise. Die Patienten aller Behandlungsarme konnten zusätzlich Begleitmedikation erhalten. Die Begleitmedikation war lediglich bezüglich weiterer Therapien zur Behandlung des Melanoms eingeschränkt. Bei progredienter Erkrankung konnten jedoch gemäß der Einschätzung des Prüfarztes zusätzliche Therapien zur Behandlung des Melanoms eingesetzt werden. Weitere Einschränkungen der Begleitmedikation gab es nicht. Die in der Studie verfügbare Begleitmedikation wird vom Institut als *best supportive care* (BSC) eingestuft.

Die Zuteilung der Patienten erfolgte randomisiert im 3:1:1-Verhältnis zu den folgenden Studienarmen:

- Ipilimumab + gp100 + BSC (1); 403 Patienten
- Ipilimumab + Placebo + BSC (2); 137 Patienten
- Placebo + gp100 + BSC (3); 136 Patienten

Hinsichtlich der Gabe des Tumorstoffs gp100 sieht das Institut dabei keinen relevanten Einfluss auf die in der Studie gemessenen Effekte von Ipilimumab im Vergleich zu oder *best supportive care*.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie das Gesamtüberleben erhoben. Relevante sekundäre Endpunkte waren die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^{a,b}
MDX010-20	RCT, doppelblind, 3:1:1 randomisiert, multizentrisch, parallel	Erwachsene Patienten mit einem Melanom im nicht resezierbaren Stadium III oder IV, die trotz einer Vorbehandlung ^b nicht auf die Therapie ansprachen, einen Rückfall erlitten oder Unverträglichkeiten zeigten und positiv für den Genotyp HLA-A*0201 waren.	IPI + gp100 (N=403) IPI + Plc (N=137) Plc + gp100 (N=136)	Die Behandlungsdauer für die Patienten betrug 9 Wochen, gefolgt von einer bis zu 5-jährigen Follow-up Phase	125 Studienzentren in 15 Ländern in Nordamerika, Südamerika, Europa und Afrika September 2004 bis Oktober 2009	Primär: Gesamtüberleben (Vergleich IPI + gp100 und Plc + gp100) Sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten für diese Nutzenbewertung verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: Vorbehandlung war definiert als Gabe von mindestens 1 Zyklus einer oder mehrerer der folgenden Therapien: Interleukin-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemusin und / oder Carboplatin</p> <p>gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff), IPI: Ipilimumab, N: Anzahl Patienten, Plc: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen

Studie	IPI + gp100 + BSC	IPI + Plc + BSC	Plc + gp100 + BSC
MDX010-20	IPI: 3mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime ^a gp100-Vakzinierung ^b : subkutane Injektion von 2 Peptiden gp100 à 1 mg alle 3 Wochen bis zu 4 Injektionen im Induktionsregime ^a	IPI: 3mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime ^a gp100-Placebo ^c : subkutane Injektion alle 3 Wochen bis zu 4 Injektionen im Induktionsregime ^a	IPI-Placebo ^d : 3mg/kg als 90-minütige intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zu 4 Infusionen im Induktionsregime ^a gp100-Vakzinierung ^b : subkutane Injektion von 2 Peptiden gp100 à 1 mg alle 3 Wochen bis zu 4 Injektionen im Induktionsregime ^a
<p>Begleitmedikation: Nicht erlaubte Medikationen: Interleukin-2, Interferon oder andere Immuntherapien gegen das Melanom als die Studienmedikation, zytotoxische Chemotherapien, Immunsuppressiva, andere experimentelle Therapien, chronische Gabe systemischer Kortikosteroide. Patienten mit progredienter Erkrankung, die nicht mit der Studienmedikation weiterbehandelt werden konnten, konnten gemäß der Entscheidung des Prüfarztes andere Medikamente gegen das Melanom erhalten Weitere Einschränkungen der Begleitmedikation bestanden nicht</p>			
<p>a: Das Induktionsregime umfasste 4 Infusionen der Studienmedikation alle 3 Wochen. Im Anschluss wurden die Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit nachbeobachtet. Bei Krankheitsprogression konnten Patienten, die die Studienmedikation gut vertrugen, im Falle einer stabilen Erkrankung über ≥ 3 Monate seit Woche 12 oder nach initialem, objektivem Ansprechen (PR oder CR) während des Induktionsregimes eine oder mehrere Reinduktionstherapien in analoger Intervention erhalten. b: Die gp100-Vakzinierung bestand aus Peptid A, einem Peptid der Sequenz YLEPGPVTV (gp100:280-288 [288V]) und Peptid B, einem Peptid der Sequenz IMDQVPFSV (gp100:209-217[210M]). Jedes der Peptide wurde mit Montanide ISA-51 zubereitet. Eine Injektion mit gp100 bestand aus der Injektion von jeweils 1 mg Peptid A sowie Peptid B und wurde unmittelbar nach der Infusion mit IPI bzw. dem IPI-Placebo injiziert. c: Das gp100-Placebo bestand aus steriler Kochsalzlösung (0,9 %). d: Das IPI-Placebo hatte die gleiche Formulierung wie Ipilimumab, hergestellt ohne die aktive Substanz.</p>			
BSC: best supportive care; IPI: Ipilimumab, gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff); Plc: Placebo,			

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der Studie MDX010-20.

Für die Charakteristika Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Laktatdehydrogenase (LDH)-Status, M-Stadium und Tumorstadium (III oder IV) zeigen sich keine relevanten Abweichungen zwischen den Behandlungsarmen. Die Patienten waren im Mittel etwa 56 Jahre alt und seit ca. 5 Jahren erkrankt. Etwa 60 % der Patienten waren weiblich. Bei etwa 70 % der Patienten war die Erkrankung im am weitesten fortgeschrittenen Metastasierungsstadium M1c, bei weiteren 16 bis 19 % im Stadium M1b.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie MDX010-20

Gruppe	IPI + gp100 + BSC	IPI + Plc + BSC	Plc + gp100 + BSC
N ^a	403	137	136
Alter [Jahre] MW (SD)	55,6 (13,2)	56,8 (13,9)	57,4 (13,5)
Geschlecht w/m [%]	39 / 61	31 / 59	31 / 54
Dauer der Erkrankung [Jahre] ^b MW (SD)	5,1 (5,5)	4,3 (5,9)	5,7 (5,8)
LDH [%]			
> ULN	36,7	38,7	39,7
≤ ULN	63,3	61,3	60,3
M-Stadium ^c [%]			
M0	1,2	0,7	2,9
M1a	9,2	10,2	8,1
M1b	18,9	16,1	16,9
M1c	70,7	73	72,1
Tumorstadium, n (%)			
III	7 (1,7)	1 (0,7)	4 (2,9)
IV	396 (98)	136 (99)	132 (97)
ECOG-Performance-Status, n (%)			
0	236 (59)	79 (58)	72 (53)
1	167 (41)	58 (42)	63 (46)
unbekannt	0	0	1 (1)
a: Anzahl der randomisierten Patienten			
b: Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung			
c: Die M-Klassifikation beschreibt den Ausschluss (M0) bzw. Nachweis (M1) von Fernmetastasen.			
BSC: best supportive care, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, gp100: Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), IPI: Ipilimumab, LDH: Laktatdehydrogenase, MW: Mittelwert, N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Merkmal, Plc: Placebo, SD: Standardabweichung, ULN: obere Normgrenze			

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie MDX010-20 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie 4.3.2.1.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen der Erkrankung)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
 - Gesamtrate immunvermittelter unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate immunvermittelter unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Gesamtrate immunvermittelter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate immunvermittelter unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut von der Auswahl des pU ab. Die Abweichung besteht insofern, als der pU in seiner Bewertung bezüglich der Morbidität lediglich die therapiebedingte Morbidität heranzieht. Der pU fasst darunter die Ereignisse, die aufgrund der Verträglichkeit des Arzneimittels in den Behandlungsgruppen auftreten. Dies wird in der vorliegenden Nutzenbewertung unter den Komplex Nebenwirkungen gefasst. In der Darstellung des pU fehlt jedoch die durch die Erkrankung bedingte

Morbidität (z. B. Symptome). Die erkrankungsbedingte Morbidität wird vom Institut als patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Bis auf die nicht erhobenen Daten zur durch die Erkrankung bedingten Morbidität konnte für die Studie von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte wurde mit Ausnahme des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft. Diese Einstufungen entsprechen insgesamt denen des pU, wobei der pU zum Komplex Nebenwirkungen (vom pU als therapiebedingte Morbidität bezeichnet) keine Bewertung auf Endpunktniveau, aber zu den Nebenwirkungen insgesamt vornahm. Das hohe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich aus der geringen Rücklaufquote der Fragebögen. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass diese zum überwiegenden Teil mit dem Versterben der Patienten erklärt werden kann.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte aus der Studie MDX010-20

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität (Beschwerden und Komplikationen der Erkrankung)	UEs	UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3	Schwerwiegende UEs	Studienabbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs (einschließlich Abbrüche, schwere und schwerwiegende UEs)
MDX010-20	ja	ja	- ^a	ja	ja	ja	ja	ja
a: Zielgröße wurde nicht erhoben								
UE: unerwünschtes Ereignis; CTCAE: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events								

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für die Studie MDX010-20

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität (Beschwerden und Komplikationen der Erkrankung)	UEs	UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3	Schwerwiegende UEs	Studienabbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs (einschließlich Abbrüche, schwere und schwerwiegende UEs)
MDX010-20	niedrig	niedrig	hoch ^b	- ^a	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
a: Zielgröße wurde nicht erhoben b: Grund: geringer Rücklauf von EORTC QLQ-C30-Fragebögen an Woche 12 und 24 von unter 70 % UE: unerwünschtes Ereignis; CTCAE: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events									

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl sowie zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.8.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

Die Tabellen 9 bis 11 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ipilimumab / BSC und Placebo / BSC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen des Instituts ergänzt.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität war ein Poolen der beiden Ipilimumabarme der Studie nicht direkt möglich. Daher wurde zur Erhöhung der Präzision der größte Ipilimumab / BSC-Arm für den Vergleich mit Placebo / BSC herangezogen. Die Ergebnisse des IPI + Placebo + BSC-Arms befinden sich in Anhang B (Tabelle 17 und Tabelle 18).

- Ipilimumab + (gp100) + BSC, Arm 1
- Placebo + (gp100) + BSC, Arm 3

Für den Endpunkt Nebenwirkungen war ein Poolen der beiden Ipilimumabarme direkt möglich. Zur Erhöhung der Präzision wurden daher die gepoolten Ergebnisse aus diesen beiden Ipilimumab / BSC-Armen für den Vergleich mit Placebo / BSC (Placebo + [gp100] + BSC, Arm 3) herangezogen (Tabelle 11). Die Ergebnisse der einzelnen Arme sind ergänzend in Anhang B dargestellt (Tabelle 19).

Tabelle 9: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Endpunkt	Ipilimumab / BSC (IPI + gp100 + BSC)		Placebo / BSC (Plc + gp100 + BSC)		Gruppenvergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Median (95 %-KI) [Monate]	N	Median (95 %-KI) [Monate]	
Gesamtüberleben	403	9,95 [8,48; 11,50]	136	6,44 [5,49; 8,71]	0,68 [0,55; 0,85] p < 0,001
a: Aufgrund fehlender Wirkung von gp100 wird der Arm als IPI / BSC angesehen. b: Aufgrund fehlender Wirkung von gp100 wird der Arm als Placebo / BSC angesehen. c: Eigene Berechnung der Raten.					
BSC: best supportive care; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff); HR: Hazard Ratio; IPI: Ipilimumab; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Plc: Placebo					

Tabelle 10: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität

Subskala Intervention	N ^a	Wert zu Studien- beginn MW (SD)	Wert zu Woche 12 MW (SD)	Änderung nach 12 Wochen MW ^b [95 %-KI]	Gruppen- unterschied ^b [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30						
Allg. Gesundheitszustand						
IPI / BSC ^c	226	65,0 (23,5)	61,4 (24,1)	-7,4 [-10,4; 4,3]	3,0 [-2,5; 8,6]	0,281
Placebo / BSC ^d	77	60,6 (23,3)	55,4 (25,9)	-10,4 [-15,3; -5,5]		
Physische Funktionalität						
IPI / BSC ^c	226	78,2 (21,5)	75,0 (24,7)	-6,2 [-8,9; -3,4]	3,9 [-1,1; 8,9]	0,122
Placebo / BSC ^d	78	74,4 (23,1)	66,7 (25,9)	-10,1 [-14,5; -5,7]		
Rollenfunktionalität						
IPI / BSC ^c	226	70,8 (31,5)	67,3 (32,6)	-9,3 [-13,4; -5,3]	4,3 [-3,0; 11,7]	0,248
Placebo / BSC ^d	78	67,6 (30,2)	60,1 (35,9)	-13,7 [-20,2; -7,2]		
Kognitive Funktionalität						
IPI / BSC ^c	227	84,2 (19,5)	81,1 (22,8)	-3,1 [-5,8; -0,3]	0,3 [-4,7; 5,2]	0,912
Placebo / BSC ^d	78	83,1 (22,1)	80,0 (23,5)	-3,4 [-7,8; 1,0]		
Emotionale Funktionalität						
IPI / BSC ^c	227	73,6 (21,8)	73,2 (22,5)	-1,5 [-4,2; 1,1]	0,0 [-4,8; 4,8]	0,998
Placebo / BSC ^d	78	72,0 (22,2)	71,2 (22,5)	-1,5 [-5,8; 2,7]		
Soziale Funktionalität						
IPI / BSC ^c	227	73,2 (27,7)	72,6 (29,9)	-5,6 [-9,2; -2,0]	-1,4 [-8,1; 5,2]	0,670
Placebo / BSC ^d	78	71,4 (26,9)	71,0 (30,6)	-4,2 [-10,1; 1,8]		

(Fortsetzung)

Tabelle 10: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fortsetzung)

Subskala Intervention	N ^a	Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Wert an Woche 12 MW (SD)	Änderung nach 12 Wochen MW ^b [95 %-KI]	Gruppenunterschied ^b [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30						
Erschöpfung						
IPI / BSC ^c	226	34,43 (25,3)	40,2 (28,0)	10,6 [7,0; 14,1]	-3,9 [-10,3; 2,4]	0,226
Placebo / BSC ^d	78	38,3 (26,4)	47,3 (34,0)	14,5 [8,8; 20,2]		
Übelkeit und Erbrechen						
IPI / BSC ^c	226	10,7 (20,5)	12,9 (21,3)	4,6 [1,9; 7,3]	0,2 [-4,7; 5,1]	0,940
Placebo / BSC ^d	78	10,5 (18,3)	14,0 (20,2)	4,4 [0,1; 8,7]		
Schmerzen						
IPI / BSC ^c	227	28,2 (29,4)	29,1 (29,0)	5,6 [2,0; 9,3]	-6,3 [-12,8; 0,3]	0,063
Placebo / BSC ^d	78	30,7 (28,7)	36,6 (32,4)	11,9 [6,0; 17,7]		
Dyspnoe / Atembeschwerden						
IPI / BSC ^c	222	18,1 (25,9)	19,5 (25,6)	3,5 [0,0; 6,9]	-5,6 [-11,8; 0,6]	0,076
Placebo / BSC ^d	77	20,2 (25,8)	27,2 (31,2)	9,1 [3,6; 14,6]		
Schlafstörungen						
IPI / BSC ^c	225	27,4 (29,6)	30,2 (31,5)	6,5 [2,3; 10,7]	-4,5 [-12,1; 3,1]	0,245
Placebo / BSC ^d	76	30,4 (32,4)	37,5 (35,3)	11 [4,3; 17,8]		
Appetitmangel						
IPI / BSC ^c	225	20,0 (30,4)	22,9 (31,4)	8,5 [4,4; 12,5]	-1,8 [-9,1; 5,5]	0,629
Placebo / BSC ^d	78	20,8 (29,5)	26,7 (33,9)	10,3 [3,8; 16,8]		
Obstipation						
IPI / BSC ^c	225	13,5 (24,8)	13,6 (25,7)	5,2 [91,7; 8,7]	-6,5 [-12,9; -0,2]	0,043
Placebo / BSC ^d	77	17,9 (28,3)	25,0 (33,3)	11,8 [6,2; 17,4]		
Diarrhö						
IPI / BSC ^c	223	7,7 (17,4)	14,7 (26,9)	6,4 [2,8; 10,1]	4,3 [-2,2; 10,8]	0,194
Placebo / BSC ^d	78	5,9 (13,4)	9,5 (17,7)	2,1 [-3,7; 7,9]		
Finanzielle Schwierigkeiten						
IPI / BSC ^c	265	20,7 (29,7)	19,0 (28,5)	0 [-3,2; 3,2]	-1,7 [-7,5; 4,2]	0,572
Placebo / BSC ^d	76	23,0 (30,2)	23,0 (32,8)	1,7 [-3,5; 6,9]		
<p>a: Anzahl der für die Gruppenvergleiche ausgewerteten Patienten zu Woche 12; Mittelwerte und Standardabweichungen (zu Studienbeginn und Woche 12) basieren auf z. T. höheren Fallzahlen.</p> <p>b: Adjustierte Werte (LS Mean).</p> <p>c: Ipilimumab + gp100 + BSC.</p> <p>d: Placebo + gp100 + BSC.</p> <p>BSC: best supportive care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30; IPI: Ipilimumab; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff); KI: Konfidenzintervall; LS: least square; MW: Mittelwert; Plc: Placebo; SD: Standardabweichung</p>						

Tabelle 11: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC (gepoolte Daten der Arme IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC) vs. Placebo / BSC, Ergebnisse Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse	Ipilimumab / BSC (IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC) ^a		Placebo / BSC (Plc + gp100 + BSC)		Gruppenunterschied ^b	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
UEs	511	502 (98,2)	132	128 (97,0)	1,01 [0,98; 1,05]	0,402
CTCAE-Grad ≥ 3	511	267 (52,3)	132	69 (52,3)	1,00 [0,83; 1,20]	1,000
SUEs	511	212 (41,5)	132	52 (39,4)	1,05 [0,83; 1,33]	0,678
Studienabbruch aufgrund von UEs	511	52 (10,2)	132	5 (3,8)	2,69 [1,09; 6,59]	0,022
Immunvermittelte UEs						
Gesamtrate	511	301 (58,9)	132	42 (31,8)	1,85 [1,43; 2,40]	< 0,001
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	511	65 (12,7)	132	4 (3,0)	4,20 [1,56; 11,31]	0,004
Schwerwiegende UEs	511	59 (11,5)	132	1 (0,8)	3,57 [1,85; 6,89] ^e	< 0,001
Studienabbruch aufgrund von UEs	511	33 (6,5)	132	1 (0,8)	3,12 [1,33; 7,32] ^e	0,014
<p>a: Gepoolte Daten der Arme IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC (für Ergebnisse der einzelnen Arme siehe Anhang B).</p> <p>b: Vergleich der Gruppen IPI / BSC (gepoolt) und Placebo / BSC.</p> <p>c: Eigene Berechnung, asymptotisch.</p> <p>d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]).</p> <p>e: Peto Odds Ratio, da für immunvermittelte SUEs und Abbrüche die Raten unter Placebo / BSC unter 1 % lagen.</p> <p>BSC: best supportive care; CTCAE: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Patienten mit Ereignis, Plc: Placebo, PT: Preferred Term, RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Für die Bewertung von Ipilimumab liegt nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die vorliegende Studie nicht erfüllt. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht weitere Aspekte die Aussagesicherheit abschwächen.

Gesamtüberleben

Für die Patienten der Ipilimumab / BSC-Gruppe (IPI + gp100 + BSC) zeigte sich ein längeres medianes Gesamtüberleben als in der Placebo / BSC-Gruppe (Plc + gp100 + BSC). Der

Gruppenunterschied war statistisch signifikant. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Der pU leitete für das Gesamtüberleben ebenfalls einen Zusatznutzen ab, wobei seine Aussagen allerdings auf der Auswertung des kleineren Ipilimumab + Placebo + BSC-Armes im Vergleich zum Placebo + gp100 + BSC-Arm beruhen. Eine detaillierte Erläuterung hierzu findet sich in Abschnitt 2.7.2.8.2.

Morbidität

Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab ist für Endpunkte zur Morbidität nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei den im Fragebogen EORTC QLQ-C30 betrachteten Domänen (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom „Obstipation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Ipilimumab / BSC-Gruppe. Aus diesem Ergebnis einer einzelnen Domäne des Fragebogens wird kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet. Damit gibt es für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein. Die Ergebnisse des Studienarms IPI + Placebo + BSC sowie die dazugehörigen Gruppenvergleiche sind in Anhang B dargestellt.

Der pU leitete für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls keinen Zusatznutzen ab, wobei seine Aussagen allerdings auf der Auswertung anderer Vergleichsarme beruhen. Eine detaillierte Erläuterung hierzu findet sich in Abschnitt 2.7.2.8.2.

Nebenwirkungen

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren zwischen den Behandlungsoptionen vergleichbar. Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist für diese Endpunkte somit nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten in der Ipilimumab / BSC-Gruppe (gepoolte Arme IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC) häufiger auf als in der Placebo / BSC-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant. Ein größerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist für diesen Endpunkt trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds nicht

belegt, da aufgrund der geringen Präzision eine nur geringfügige Effektstärke statistisch nicht ausgeschlossen werden kann. (siehe Tabelle 12).

Darüber hinaus hat das Institut die Raten der therapieassoziierten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (alle Ereignisse, schwere \geq CTCAE-Grad 3) und schwerwiegende Ereignisse) sowie der Studienabbrüche infolge therapieassoziiertes immunvermittelter unerwünschter Ereignisse untersucht. Für jeden dieser 4 Endpunkte liegt ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten unter Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC vor. Für diese 4 Endpunkte gibt es deshalb einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Der pU formuliert für diese Endpunkte zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, dass kein Zusatznutzen von Ipilimumab vorliegt, beschreibt allerdings auch nicht explizit einen größeren Schaden. Zu beachten ist auch, dass die Aussagen des pU auf der Auswertung anderer Vergleichsarme beruhen.

Subgruppenanalysen

Der pU legt für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen zu den Faktoren Alter, Geschlecht, M-Stadium, LDH-Status zu Studienbeginn und Vorbehandlung mit IL-2 vor. Interaktionstests zeigten keine Interaktionen zwischen den genannten Faktoren und dem Behandlungseffekt. Daher werden die Subgruppenanalysen an dieser Stelle nicht gesondert dargestellt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu den Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.8.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben und jeweils einen Hinweis auf einen größeren Schaden für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (einschließlich schwerer und schwerwiegender Ereignisse) sowie immunvermittelter unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch

fürten). Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben konnten die Ergebnisse des Vergleichs der beiden Ipilimumabarme mit Placebo nicht direkt quantitativ gepoolt werden. Daher verbleibt die genaue Lage der oberen Grenze des Konfidenzintervalls für den Effekt (Hazard Ratio), basierend auf dem Vergleich beider zusammengefasster Ipilimumabarme mit Placebo unklar. Es ist allerdings sicher, dass diese unbekannte obere Grenze unterhalb von 0,85 liegen muss, da schon der Vergleich des größeren Ipilimumabarms mit Placebo eine obere Grenze von 0,85 aufweist. Durch den zusätzlichen Einschluss der Ergebnisse des kleineren Ipilimumabarms, der im Vergleich zu Placebo sogar einen noch etwas stärkeren Effekt zeigte (siehe Tabelle 17, Anhang B), ergäbe sich eine höhere Präzision und somit ein schmaleres Konfidenzintervall.

Tabelle 12: MDX010-20: Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI]^a / Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	IPI + gp100 vs. Placebo: HR: 0,68 [0,55; 0,85] p < 0,001 Median: 10,0 Monate vs. 6,4 Monate IPI + Placebo vs. Placebo: HR: 0,66 [0,51; 0,87] p = 0,003 Median: 10,1 Monate vs. 6,4 Monate Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI ₀ < 0,85 ^d Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität^e		
	Nicht als separater Endpunkt erhoben.	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	Keine statistisch signifikanten Unterschiede außer für 1 von 15 Subskalen (Obstipation, p = 0,043)	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: MDX010-20: Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

	Effektschätzer [95 %-KI]^a / Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Nebenwirkungen^f		
UEs	RR: 1,01 [0,98; 1,05] 98,2 % vs. 97,0 % p = 0,402	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR: 1,00 [0,83; 1,20] 52,3 % vs. 52,3 % p > 0,999	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
SUEs	RR: 1,05 [0,83; 1,33] 41,5 % vs. 39,4 % p = 0,678	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	RR: 2,69 [1,09; 6,59] RR: 0,37 [0,15; 0,91] ^g 10,2 % vs. 3,8 % p = 0,022	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o > 0,90 Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Immunvermittelte UEs	RR: 1,85 [1,43; 2,40] RR: 0,54 [0,42; 0,70] ^g 58,9 % vs. 31,8 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR: 4,20 [1,56; 11,31] RR: 0,24 [0,09; 0,64] ^g 12,7 % vs. 3,0 % p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 Größerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Immunvermittelte SUEs	Peto OR: 3,75 [1,85; 6,89] Peto OR: 0,28 [0,15; 0,54] ^g 11,5 % vs. 0,8 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 Größerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen immunvermittelter UEs	Peto OR: 3,12 [1,33; 7,32] Peto OR: 0,32 [0,14; 0,75] ^g 6,5 % vs. 0,8 % p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 12: MDX010-20: Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

- a: In die Studie wurden gemäß den Einschlusskriterien Patienten mit fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanomen eingeschlossen. Laut Fachinformation [3] ist Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen zugelassen. Die Studienpopulation deckt Patienten mit metastasierten resezierbaren Melanomen nicht ab und umfasst damit nicht das gesamte Anwendungsgebiet. Ob die beobachteten Effekte auch auf diese Patienten übertragbar sind, ist unklar.
- b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.
- c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
- d: Siehe Erläuterung im Text.
- e: Die auf die Erkrankung zurückzuführende Morbidität (z. B. Symptome) wird vom pU nicht zur Nutzenbewertung herangezogen; der pU beschränkt die Untersuchung der Morbidität auf die therapiebezogene Morbidität (Verträglichkeit), worunter der vom Institut bewertete Komplex der Nebenwirkungen fällt.
- f: Für UEs wurden die Gruppen IPI + gp100 und IPI + Plc gepoolt.
- g: Ereignisanteil Placebo / BSC versus IPI/ BSC (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen).

BSC: best supportive care, CTCAE: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Gesamtüberleben)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs, immunvermittelte SUEs, Studienabbrüche aufgrund immunvermittelter UEs)
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau (Tabelle 13) verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis). Auf der Seite der positiven Effekte wird für das Gesamtüberleben das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Auf der Seite der negativen Effekte wird das Ausmaß „erheblich“ für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse erreicht. Dabei ist das Ausmaß für die Gesamtrate immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche infolge immunvermittelter unerwünschter Ereignisse jeweils beträchtlich und für immunvermittelte schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse jeweils

erheblich. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kommt das Institut zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *best supportive care* von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *best supportive care*.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

MDX010-20

Bristol-Myers Squibb. A randomized, double-blind, multicenter study comparing MDX-010 monotherapy, MDX-010 in combination with a melanoma peptide vaccine, and melanoma vaccine monotherapy in HLA-A*0201-positive patients with previously treated unresectable stage III or IV melanoma: study MDX-010 (BMS-734016); clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Bristol-Myers Squibb. MDX-010 antibody, MDX-1379 melanoma vaccine, or MDX-010/MDX-1379 combination treatment for patients with unresectable or metastatic melanoma [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform 03.06.2010 [Zugriff: 18.04.2012]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00094653>.

Bristol-Myers Squibb. MDX-010 antibody, MDX-1379 melanoma vaccine, or MDX-010/MDX-1379 combination treatment for patients with unresectable or metastatic melanoma [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.06.2011 [Zugriff: 18.04.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094653>.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt in Übereinstimmung mit dem G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Ipilimumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben:

- *best supportive care* (BSC)

Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Eine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC möglichen Therapien und Maßnahmen erfolgt nicht.

Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Ipilimumab für die gemäß Zulassung infrage kommende Patientenpopulation hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und therapiebedingte Morbidität zu bewerten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt der pU *best supportive care*. Die Bewertung soll auf Basis randomisierter kontrollierter klinischer Studien erfolgen.

Mit Ausnahme der betrachteten Endpunkte folgt das Institut der Fragestellung des pU. Hinsichtlich des Endpunkts Morbidität ist anzumerken, dass der pU diesen Endpunkt auf die Betrachtung der therapiebedingten Morbidität einschränkt. Der pU fasst darunter die Ereignisse, die aufgrund der Verträglichkeit des Arzneimittels auftreten. Dies wird in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Nebenwirkungen betrachtet. Vom pU nicht herangezogen wird jedoch die durch die Erkrankung verursachte Morbidität (z. B. Symptome). Dieser Endpunkt wird vom Institut als patientenrelevant angesehen und für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab herangezogen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Das Institut hat die Selektion der Studien dahingehend überprüft, ob Studien ausschließlich wegen der Einschränkung hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte ausgeschlossen wurden. Die Überprüfung ergab keine zusätzliche Studie.

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

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

Verzerrungsaspekte

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.4 des Dossiers die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Studiendesign befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.1) des Dossiers.

Der pU gibt in diesem Abschnitt an, welchen Kriterien die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien folgt. Diesen Angaben kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Patientencharakteristika

Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers.

Der pU legt eine Liste der in der eingeschlossenen Studie betrachteten Charakteristika vor. Als für die Charakterisierung der Patienten relevante Parameter identifiziert der pU Alter, Geschlecht, Ethnie, Erkrankungsdauer, Tumorstadieneinteilung (nicht resezierbares Stadium III oder IV), M-Stadium (Vorhandensein von Fernmetastasen), LDH-Konzentration sowie Vorbehandlung mit IL-2.

Für das Charakteristikum der Tumorstadieneinteilung (Stadium III oder IV) werden im entsprechenden Abschnitt des Dossiers (Abschnitt 4.2.5.2) keine Daten präsentiert. Eine Begründung für dieses Vorgehen fehlt. In der Auflistung des pU wird außerdem der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status nicht genannt. Tumorstadieneinteilung und ECOG-Status werden vom Institut anhand der Daten aus dem Studienbericht ergänzend dargestellt.

Insgesamt ist die Darstellung des pU ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Patientencharakteristika Tumorstadium und ECOG Performance Status werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Endpunkte

Die Angaben des pU zu den Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers.

Der pU führt als patientenrelevante Endpunkte das Gesamtüberleben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) an. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität schließt sich das Institut der Festlegung des pU an. Hinsichtlich des Endpunkts Morbidität folgt das Institut nicht der Einschränkung des pU auf die therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit). Der pU fasst unter diesen Komplex die Ereignisse, die aufgrund der Verträglichkeit des Arzneimittels auftreten. Dies wird in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Nebenwirkungen betrachtet. In der Darstellung des pU fehlt jedoch die Betrachtung der durch die Erkrankung verursachten Morbidität (z. B. Symptome). Dieser Endpunkt ist aus Sicht des Instituts patientenrelevant.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die durch die Erkrankung verursachte Morbidität wird in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Auswahl der Faktoren kann gefolgt werden.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Die Evaluation beschränkt sich allerdings auf den Endpunkt Mortalität. Gründe für diese Beschränkung finden sich nicht. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da sie für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll ist. Für die Subgruppenanalysen nach Alter fehlen die geforderten Begründungen für die Wahl der Trennpunkte. Da keine Interaktionen für den Effektmodifikator Alter vorliegen, wird die Validität des Trennpunktes vom Institut nicht geprüft.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste 1 relevante abgeschlossene Studie (MDX010-20). Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Ipilimumab war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studienregister

Die laut den Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Es wurden dabei folgende Mängel identifiziert: Die Suche auf dem ICTRP Search Portal ist fehlerhaft. Die in Modul 4 des Dossiers dargestellte Suchsyntax „Melanoma AND (Ipilimumab OR MDX-010 OR MDX-101 OR Yervoy)“ wird in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten der „Standard Search“ des Studienregisters unterstützt, da die Suchabfolge der Booleschen Operatoren nicht mithilfe von Klammern strukturiert werden kann.

Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen der Suche auf dem ICTRP Search Portal ergab zudem erhebliche Abweichungen. So ergab die vom pU verwendete Suchsyntax in der „Standard Search“ durch das Institut 64 Studien anstatt der vom pU dokumentierten 11 Studien. Da die Ergebnisdarstellung in Modul 4, Anhang 4-B nur laufende Studien enthält, ist jedoch zu vermuten, dass der pU die Suche in der „Advanced Search“ durchgeführt und unter „Recruitment Status“ nur laufende Studien eingeschlossen hat. Dies widerspricht den Anforderungen der Dossierunterlagen, die eine Suche nach laufenden und abgeschlossenen Studien vorsehen.

Aufgrund der identifizierten Mängel wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools seitens des Instituts eine Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov, auf dem ICTRP Search Portal sowie im Ergebnisregister Clinical Trial Results von Bristol-Myers Squibb durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Ipilimumab identifiziert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu *best supportive care* als zweckmäßige Vergleichstherapie. In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit *best supportive care* zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Ipilimumab als Monotherapie mit *best supportive care* verglichen wird, eingeschlossen werden.

Der Studienpool des pU enthält 1 relevante Studie. Hierbei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie MDX010-20 mit den folgenden 3 Behandlungsarmen:

- Ipilimumab + gp100
- Ipilimumab + Placebo
- Placebo + gp100

Um die Relevanz dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung zu beurteilen, müssen zunächst die folgenden Fragen beantwortet werden:

- 1) Lässt die Studie Aussagen zum Vergleich von Ipilimumab mit *best supportive care* zu?
- 2) Hat die Gabe von gp100 (einem Tumorstoff) in 2 der 3 Behandlungsarme einen Einfluss auf die Effekte von Ipilimumab im Vergleich zu *best supportive care*?
- 3) Sofern die Relevanz der Studie festgestellt wird: Welche Behandlungsarme können für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab herangezogen werden?

Zu 1): Studie zum Vergleich mit *best supportive care*

In der Studie war *best supportive care* nicht Teil der Randomisierung. Es musste daher geprüft werden, inwieweit die Patienten in der Studie mit *best supportive care* behandelt wurden. Dazu wurde über die Betrachtung der randomisiert zugewiesenen Behandlungen hinaus geprüft, ob die Patienten in der Studie *best supportive care* im Sinne einer erlaubten Begleitmedikation erhalten haben.

Aus den Angaben zur Begleitmedikation geht hervor, dass die Gabe der folgenden Therapien eingeschränkt war: Interleukin-2, Interferon oder andere Immuntherapien gegen das Melanom als die Studienmedikation, zytotoxische Chemotherapien, immunsuppressive Wirkstoffe, andere experimentelle Therapien, chronische Gabe systemischer Kortikosteroide. Die Einschränkungen beziehen sich somit primär auf antineoplastische Therapien, wobei diese den Patienten jedoch bei einem Progress der Erkrankung gemäß der Entscheidung des Prüfarztes gegeben werden durften. Hinsichtlich der eingeschränkten chronischen Gabe systemischer Kortikosteroide ist unklar, ob diese Festlegung einer *best supportive care* entgegensteht. Da in der Studie jedoch ca. 35 % der Patienten Kortikosteroide als Komedikation erhielten, schätzt das Institut diesen Punkt als unkritisch ein. Weitere Einschränkungen der Begleittherapie gab es nicht.

Die Vorgaben für die Begleitmedikation betrafen laut den vorliegenden Angaben nicht nur die Vergleichsgruppe ohne Ipilimumab, sondern alle 3 Behandlungsarme. Somit erhielten aus Sicht des Instituts alle eingeschlossenen Patienten eine als *best supportive care* einzustufende Begleitbehandlung.

Die 3 Arme der Studie stellen sich daher wie folgt dar:

- Ipilimumab + gp100 + BSC (1);
- Ipilimumab + Placebo + BSC (2);
- Placebo + gp100 + BSC (3).

Zu 2): Einfluss von gp100 auf den Effekt von Ipilimumab

In 2 Behandlungsarmen wurde gp100 (ein Tumorantigen) eingesetzt, welches aus 2 für Melanomzellen spezifischen Peptiden besteht. Über die Präsentation dieses Antigens soll eine spezifische Immunantwort auf die Tumorzellen erreicht werden und die durch Ipilimumab hervorgerufene unspezifische Immunantwort dadurch verstärkt werden.

Eine besondere Schwierigkeit der eingeschlossenen Studie besteht im Fehlen eines reinen Placebo / BSC-Behandlungsarmes. Im einzigen Arm ohne Ipilimumabgabe wurde gp100 als potenziell aktive Therapiekomponente verabreicht, daher werden im Folgenden die Behandlungsarme mit dem Tumorzellvakzin gp100 betrachtet. Insbesondere ist die Frage zu klären, ob gp100 einen Einfluss auf die beobachteten Effekte von Ipilimumab im Vergleich zu BSC ausübt.

Der pU argumentiert, der Placebo + gp100 + BSC-Arm sei als Placebo / BSC-Arm anzusehen. Dies wird mit dem Fehlen von signifikanten Effekten von gp100 auf die patientenrelevanten Endpunkte begründet. Der pU stützt sich dabei auf folgende Argumente:

- a) Historischer Vergleich des medianen Gesamtüberlebens mit den Daten zum medianen Gesamtüberleben der Placebo / BSC-Arme von 2 zurückliegenden Studien mit Melanompatienten: Der gp100-Arm der Studie weist ein medianes Gesamtüberleben auf, das im Bereich der in diesen Studien berichteten Werte für Placebo / BSC liegt.
- b) Interner Vergleich der Behandlungsarme IPI + gp100 + BSC und IPI + Placebo + BSC hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens: Für diesen Vergleich (Hazard Ratio: 1,04) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Der pU schließt daraus, dass gp100 weder positive noch negative Effekte auf das mediane Gesamtüberleben hat.
- c) Sensitivitätsanalyse bezüglich eines möglichen verschlechternden Effektes von gp100 auf das Gesamtüberleben im Placebo + gp100 + BSC-Arm, wobei im Placebo + gp100 + BSC-Arm schrittweise mehr Überlebenszeit hinzugefügt wurde, bis der Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant ausfiel: Erst bei der Addition von mindestens 1,5 Lebensmonaten pro Patient wäre der Überlebensvorteil nicht mehr statistisch signifikant.
- d) 2 Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Verträglichkeit von gp100, wobei die Häufigkeit der immunvermittelten UEs beziehungsweise die Zahl der Injektionsreaktionen im Studienarm Placebo + gp100 + BSC auf 0 gesetzt wurden: Im Ergebnis zeigen sich überwiegend keine Änderungen im Signifikanzniveau der Gruppenvergleiche gegenüber der Originalanalyse. Eine Ausnahme ist eine signifikant höhere Zahl von Patienten mit therapieassoziierten UEs in der Ipilimumab + Placebo + BSC-Gruppe beim Weglassen von Injektionsreaktionen.

Zu a): Der historische Vergleich der medianen Überlebenszeiten aus verschiedenen Studien ist wegen möglicher Unterschiede zwischen den Studien, z. B. bezüglich der Studienpopulation und der eingesetzten Therapien, wenig aussagekräftig.

Zu b und c): Das Institut schließt sich der Argumentation des pU an, dass die Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen IPI + gp100 + BSC und IPI + Placebo + BSC zeigt.

Die Effekte von gp100 im Vergleich zu einer reinen Placebo / BSC-Gruppe sind unklar; allerdings erscheint es bei der Größe der in der Studie beobachteten Effekte unwahrscheinlich, dass eine Wirkung von gp100 in der Gruppe Placebo + gp100 + BSC das Ergebnis der Studie grundlegend ändern würde. Für die vorliegende Bewertung wird deshalb davon ausgegangen, dass der Einsatz von gp100 die Grundaussage im Hinblick auf das Gesamtüberleben nicht infrage stellt. Das Ergebnis der oben genannten Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben bestätigt diese Aussage. Somit akzeptiert das Institut die vorliegenden Studienarme für den Vergleich von Ipilimumab / BSC und Placebo / BSC.

Zu d): Eine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse in den 3 Studienarmen ergab vereinzelt Hinweise auf unerwünschte Ereignisse, die durch gp100 ausgelöst wurden bzw. die unter der Kombination Ipilimumab und gp100 häufiger als unter den Monotherapien auftraten und damit auf Wirkungen von gp100 hinweisen. Die Sensitivitätsanalysen des pU beziehen den Arm mit Ipilimumab + gp100 + Placebo nicht ein.

Das Institut hat für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse die beiden Ipilimumab-Arme gepoolt. Dadurch wird nicht nur die Power der Auswertung erhöht, sondern es werden auch für die größere Zahl von Patienten die möglicherweise durch gp100 ausgelösten unerwünschten Ereignisse in die Ipilimumab-Gruppe einbezogen. Insgesamt erscheint es – wiederum auch unter Berücksichtigung der großen beobachteten Effekte – vertretbar, die Studienarme, die gp100 enthalten, für die Bewertung zu verwenden.

Aufgrund der Einschätzung zu gp100 stellen sich die 3 Studienarme wie folgt dar:

- Ipilimumab + (gp100) + BSC;
- Ipilimumab + Placebo + BSC;
- Placebo + (gp100) + BSC.

Das Institut folgt somit der Einschätzung des pU, dass aus dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein abgeleitet werden können. Auch die weiteren im Dossier genannten Studien liefern keinen Hinweis auf einen relevanten Einfluss von gp100 [6,7]. Um die Vergleichsgruppen im Bericht eindeutig zu bezeichnen, werden die Arme 1 und 2 in der vorliegenden Bewertung als Arme zur Untersuchung von Ipilimumab in Kombination mit *best*

supportive care benannt (Ipilimumab / BSC). Arm 3 wird als *best supportive care* allein eingestuft (Placebo / BSC).

Zu 3): heranzuziehende Vergleichsgruppen

Der pU betrachtet den gp100-Arm als reinen BSC-Arm. Für den Nachweis eines Zusatznutzens zieht der pU im Dossier die beiden Arme IPI + Placebo + BSC und Placebo + gp100 + BSC heran.

Diesem Vorgehen folgt das Institut nicht. Ausgehend von den oben beschriebenen Analysen der Studiendaten wird der Einfluss von gp100 als vernachlässigbar eingeschätzt. Dementsprechend sind die beiden Arme mit Ipilimumab (Arm 1 und 2) als Ipilimumab / BSC-Arme und der Placebo (mit gp100)-Arm als Placebo / BSC-Arm zu betrachten.

Folglich werden zur Erhöhung der statistischen Präzision die Daten beider Ipilimumab-Arme gepoolt, sofern dies für die patientenrelevanten Endpunkte direkt möglich ist. Für die Endpunkte, für die ein Poolen beider Ipilimumab-Arme anhand der vorliegenden Daten nicht direkt umsetzbar ist, wird der Ipilimumab + gp100 + BSC-Arm (Arm 1) für den Vergleich mit dem Placebo + gp100 + BSC-Arm (Arm 3) herangezogen, da dieser aufgrund des Randomisierungsschemas von 3:1:1 eine höhere Fallzahl als der Ipilimumab + Placebo + BSC-Arm (Arm 2) hat und somit zu einer höheren Präzision der Ergebnisse des Vergleichs führt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Nutzenbewertung werden die beiden Behandlungsarme mit Ipilimumab gepoolt. Wo dies nicht direkt möglich ist, erfolgt ein Vergleich des Ipilimumab + gp100 + BSC-Arms mit dem Placebo + gp100 + BSC-Arm.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Für nähere Erläuterungen zum Studiendesign und zum Umgang mit den Studienarmen siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.

Population

In die Studie werden gemäß Einschlusskriterien Patienten mit fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanomen eingeschlossen. Laut Fachinformation [3] ist Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen zugelassen. Die Studienpopulation deckt Patienten mit metastasierten resezierbaren

Melanomen nicht ab und umfasst damit nicht das gesamte Anwendungsgebiet. Ob die beobachteten Effekte auch auf diese Patienten übertragbar sind, ist unklar.

Das Studiendesign ist auf den aktiven Vergleich von Ipilimumab mit dem spezifischen gp100-Peptidvakzin angelegt. Laut pU wurde für dieses Peptidvakzin eine Abhängigkeit der Wirkung von einem positiven HLA-A*0201-Genotyp festgestellt [6,7]. Daher wurden ausschließlich Patienten mit dem Genotyp HLA-A*0201 (HLA-A*0201-positive Patienten) eingeschlossen. Die Zulassung von Ipilimumab macht keine Einschränkung hinsichtlich des Genotyps. Folglich muss die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf HLA-A*0201-negative Patienten gestellt werden. Dies ist besonders wichtig, da der Anteil der HLA-A*0201-positiven Patienten an der kaukasischen Bevölkerung nach Angaben des pU bei ca. 40 % liegt. Um zu zeigen, dass eine Abhängigkeit der Wirkung von Ipilimumab vom Genotyp HLA-A*0201 nicht zu erwarten ist, legt der pU hierzu 2 Publikationen vor. In der Publikation von Wolchok et al. [8] werden in einer retrospektiven Analyse HLA-A*0201-positive und -negative Patienten aus 4 Phase-II-Studien des pU bezüglich des Gesamtüberlebens und des Ansprechens auf die Behandlung verglichen. Dabei zeigt sich für die zugelassene Dosierung 3 mg/kg kein signifikanter Unterschied zwischen den Genotypen. Allerdings werden in dieser Analyse nicht die Effekte (Unterschied zwischen Ipilimumab und Vergleichsintervention) der HLA-A*0201-positiven und -negativen Patienten gegenübergestellt. Dazu hätte die Interaktion (Wechselwirkung) zwischen Genotyp und Behandlung analysiert werden müssen. Gleiches gilt für die dort zitierte Publikation von Downey et al. aus dem Jahr 2007 [9], in der das Ansprechen auf die Behandlung nach dem HLA-Status als möglicher prognostischer Faktor mittels χ^2 -Test untersucht wird. Zwar ist der Vergleich zwischen den Genotypen nicht signifikant, doch fehlt auch dort mangels Vergleichstherapie die Analyse einer potenziellen Interaktion zwischen Behandlung und Genotyp. Der pU präsentiert im Dossier eine Sensitivitätsanalyse zu Daten einer Studie, in der die Wirkung von Ipilimumab in Kombination mit Dacarbazin im Vergleich zu Dacarbazin allein untersucht wird, und zwar an Patienten beiderlei Genotyps (Verteilung ca. 1:1). Laut den Angaben des pU ist das Gesamtüberleben unter Ipilimumab + Dacarbazin signifikant erhöht, was nur unter der Annahme einer unrealistisch hohen Wirksamkeit von Ipilimumab von der HLA-A*0201-positiven Subpopulation allein verursacht werden könne (S. 73, Abschnitt 4.3.1.2.1, Modul 4 des Dossiers). Diese Annahme erscheint plausibel.

Als Fazit dieser Erwägungen kann festgehalten werden, dass auf Basis der Datenlage kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem HLA-Status und der Behandlung hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorliegt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es bleibt unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auch auf Patienten mit metastasierten resezierbaren Melanomen übertragbar sind.

- Da es keine Hinweise auf einen Einfluss des HLA-Status auf die Effekte von Ipilimumab gibt, wurde keine Einschränkung des Ergebnisses auf HLA A*0201-positive Patienten vorgenommen.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.2 für die Studienebene, für jeden Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3.1 sowie in Anhang 4-G des Dossiers. Die Bewertung ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für fast alle Endpunkte als niedrig. Lediglich die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden vom pU als potenziell hoch verzerrt angesehen.

Das Institut folgt der Einschätzung des pU hinsichtlich des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, wobei einschränkend zu sagen ist, dass die geringe Rücklaufquote der Fragebögen zum überwiegenden Teil mit dem Versterben der Patienten erklärt werden kann.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu den Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Die Endpunkte und Analysen, die im Dossier präsentiert werden, wurden bezüglich der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht. Die vom pU in Modul 4 dargestellten Ergebnisse zu den Endpunkten werden nicht weiter kommentiert, da der pU für den Nachweis eines Zusatznutzens andere Vergleichsarme heranzieht als das Institut (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU legt für diesen Endpunkt eine Kaplan-Meier-Analyse sowie Angaben zum medianen Gesamtüberleben und zu den Überlebensraten zu den Monaten 12, 18 und 24 vor. Die Kaplan-Meier-Analyse wird als adäquate Methode zur Analyse der Überlebenszeit angesehen. Maßgeblich für den Gruppenvergleich zwischen Ipilimumab und *best supportive care* ist das Hazard Ratio beider Gruppen. Von der Darstellung der 1- und 2-Jahres-Überlebensraten wird abgesehen, da die zusätzliche Darstellung der Überlebensraten keinen relevanten Informationsgewinn bedeutet. In diesem Punkt weicht das Institut vom Vorgehen des pU ab,

der die Überlebensraten zusätzlich zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab heranzieht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU verwendet als validiertes Erhebungsinstrument den Fragebogen EORTC QLQ-C30. Als weitere in der Studie eingesetzte Instrumente werden der Fragebogen SF-36, die FACIT-Fatigue Skala und die Symptom-Distress-Skala genannt, ohne Angaben zur Validität dieser Erhebungsinstrumente zu machen. Studiendaten legt der pU nur für das Instrument EORTC QLQ-C30 vor mit der Begründung, dass dieser wesentliche Fragen der weiteren genannten Erhebungsinstrumente abdecke. Die Entscheidung, den SF-36, die FACIT-Fatigue Skala und die Symptom-Distress-Skala nicht auszuwerten, wurde bereits im statistischen Analyseplan der Studie beschrieben.

Das Institut folgt der Einschätzung des pU, den EORTC QLQ-C30 als validiertes Erhebungsinstrument anzusehen.

Morbidität infolge der Erkrankung

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes Morbidität betrachtet der pU lediglich Angaben zur therapiebedingten Morbidität (Verträglichkeit). Dies wird in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Nebenwirkungen betrachtet. Angaben zu Symptomen sind allerdings im Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 enthalten. Dieser Fragebogen erhebt eine Reihe von Symptomen bei Krebspatienten, und zwar Schmerz, Dyspnoe / Atembeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Erschöpfung, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde jedoch nicht spezifisch für Melanompatienten entworfen, sondern für Krebspatienten im Allgemeinen. Darüber hinaus können die genannten Beschwerden abhängig von der Erkrankung und der eingesetzten Therapie sowohl Symptome der Erkrankung als auch Nebenwirkungen der Therapie abbilden. Spezifische Aussagen zur Symptomatik bei Melanompatienten sind auf Basis des EORTC QLQ-C30 nicht möglich.

Angesichts des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung mit der Bildung von Fernmetastasen ist möglicherweise bei den in die relevante Studie eingeschlossenen Patienten eine Charakterisierung von spezifischen Symptomen erschwert. Es bleibt anhand des Dossiers des pU unklar, inwieweit eine Beschreibung der erkrankungsbedingten Morbidität in der Zielpopulation möglich gewesen wäre.

Die Morbidität infolge der Erkrankung ist aus Sicht des Instituts jedoch grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt und wird daher in die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab einbezogen.

Nebenwirkungen

Der Komplex Nebenwirkungen wird vom pU unter den Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) gefasst. Die Bewertung dieses Endpunkts nimmt der pU anhand des

Auftretens verschiedener Kategorien von UEs vor. Im Einzelnen sind dies die Gesamtraten der UEs, der SUEs, der UEs, die zum Studienabbruch führten, die Raten der therapieassoziierten UEs (TAUEs), der schwerwiegenden TAUEs (TASUEs), der immunvermittelten TAUEs (irTAUEs) und der schwerwiegenden irTAUEs (irTASUEs).

Hinsichtlich der Auswahl von Endpunkten für die Schadensbewertung von Ipilimumab weicht das Institut vom Vorgehen des pU ab. So zieht das Institut nicht die vom pU genannte Gesamtrate der therapieassoziierten (S)UEs heran, da die Einstufung von UEs als therapieassoziiert als nicht ausreichend valide angesehen wird.

In Übereinstimmung mit dem pU bezieht das Institut als patientenrelevante Endpunkte die Gesamtraten der UEs, der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), der SUEs sowie der Studienabbrüche infolge von UEs in die vorliegende Nutzenbewertung ein.

Wegen der für die Behandlung mit Ipilimumab besonderen Relevanz immunvermittelter UEs werden diese zusätzlich betrachtet, obwohl der pU für die immunvermittelten UEs im Dossier und im Studienbericht ausschließlich Auswertungen zu therapieassoziierten UEs vorlegt. Die Klassifizierung eines UEs als therapieassoziiert beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, wie viele immunvermittelte UEs von den Prüfarzten als nicht therapieassoziiert klassifiziert wurden. Unter therapieassoziierte immunvermittelte UEs werden diejenigen immunvermittelten UEs gefasst, für die der Prüfarzt den Zusammenhang mit der Prüfmedikation als möglich, wahrscheinlich oder eindeutig eingestuft hat oder die unbekannter Ursache waren. Für die immunvermittelten UEs wurden die Gesamtraten der therapieassoziierten immunvermittelten UEs, der schweren therapieassoziierten immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie der schwerwiegenden therapieassoziierten immunvermittelten UEs und die Therapieabbrüche wegen therapieassoziiierter immunvermittelter UEs berücksichtigt.

Weitere Endpunkte

Weitere in der Studie ausgewertete Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival), die Rate des besten Gesamtansprechens (Best Overall Response Rate), die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate), die Dauer bis zum Ansprechen (Time to Response) und die Dauer des Ansprechens (Duration of Response). Der pU nennt diese Endpunkte im Dossier, ohne Angaben zur Validierung oder Patientenrelevanz zu machen. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden vom pU im Dossier präsentiert und sollen als Beleg für die Konsistenz mit den Ergebnissen zum Gesamtüberleben dienen. Sie werden jedoch vom pU nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen. Das Institut folgt diesem Vorgehen, da es diese Endpunkte als Surrogatparameter einstuft und Angaben zur Patientenrelevanz und Validität fehlen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführten Subgruppenanalysen werden in der Nutzenbewertung nicht gesondert dargestellt, da im Vergleich der betrachteten

Behandlungsarme Ipilimumab + gp100 + BSC und Placebo + gp100 + BSC keine Interaktionen festgestellt wurden. Für weitere Endpunkte lagen keine Subgruppenauswertungen vor.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Als Konsequenz gehen folgende Endpunkte in die Nutzenbewertung ein:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen der Erkrankung)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
 - Gesamtrate immunvermittelter unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate immunvermittelter unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Gesamtrate immunvermittelter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate immunvermittelter unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Ausgedrückt wird die Ergebnissicherheit durch Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Methoden des Instituts beschrieben [10].

Der pU bewertet die Aussagekraft der eingeschlossenen Studie MDX010-20 als hoch. Zu dieser Einschätzung gelangt der pU aufgrund der Evidenzstufe 1b der Studienqualität, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene (mit Ausnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), der internen und externen Validität, der internen Konsistenz der Ergebnisse (dokumentiert durch die Subgruppenanalysen) sowie der Ergebnissicherheit der pivotalen Phase-III-Studie. Dieser Einschätzung folgt das Institut dahingehend, dass das Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Der pU leitet aus der hohen Aussagekraft der Studie und der Datenlage einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ab. Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht. Für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Für die vorliegende Bewertung liegt lediglich 1 Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die Studie MDX010-20 nicht erfüllt (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [10]). Dies muss bei der Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auf Basis dieser einzelnen Studie ist maximal die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich.

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

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

Der pU zieht für den Nachweis eines Zusatznutzens die beiden Behandlungsarme IPI + Placebo + BSC und Placebo + gp100 + BSC heran. Da jedoch der Einfluss von gp100 vom Institut als vernachlässigbar angesehen wird (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), werden für die Nutzenbewertung zur Erhöhung der Präzision beide Ipilimumab-Arme gepoolt. Wo ein Poolen nicht direkt möglich ist, wird der bezüglich der Fallzahl umfangreichere IPI + gp100 + BSC-Arm anstelle des IPI + Placebo + BSC-Armes herangezogen. Die Einschränkung des pU auf die Arme IPI + Placebo + BSC versus Placebo + gp100 + BSC ist für die Bewertung des Zusatznutzens aus Sicht des Instituts nicht sinnvoll und aufgrund der durch die Ausführungen des pU selbst gestützten Einschätzung des Einflusses von gp100 nicht folgerichtig.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sieht der pU sowohl für das mediane Gesamtüberleben als auch für die dargestellten Überlebensraten einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Das Institut sieht ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens.

Hinsichtlich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität stimmen das Institut und der pU in der Einschätzung überein, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die therapiebedingte Morbidität (Nebenwirkungen) bewertet das Institut teilweise abweichend vom pU. Das Institut stimmt mit dem pU überein, dass anhand der Gesamtrate der UEs, SUEs und Abbrüche infolge von UEs kein Schaden von Ipilimumab abgeleitet werden kann. Bezüglich der Unterschiede in den immunvermittelten UEs, schweren und schwerwiegenden immunvermittelten UEs und Abbrüchen infolge immunvermittelter UEs formuliert der pU, dass aus den Daten kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab abgeleitet werden könne. Eine Aussage zu der Frage, inwieweit ein höherer Schaden von Ipilimumab / BSC gegenüber Placebo / BSC vorliegt, erfolgt seitens des pU nicht. Das Institut beschreibt abweichend davon einen größeren Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Insgesamt ist bei dieser Betrachtung zu berücksichtigen, dass die Annahmen des pU auf der Auswertung anderer als der vom Institut herangezogenen Studienarme beruhen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Wegen der abweichenden Berücksichtigung der Studienarme können die Aussagen des pU zum Zusatznutzen von Ipilimumab für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Darüber hinaus werden die Nebenwirkungen hinsichtlich eines möglichen Schadens von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein untersucht.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab eingesetzt.

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU benennt Surrogatendpunkte, legt jedoch keine Unterlagen zur Validierung dieser Endpunkte als Surrogate für das Gesamtüberleben oder einen anderen patientenrelevanten Endpunkt vor (BORR, DCR, PFS). Allerdings zieht der pU diese Endpunkte auch explizit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6) des Dossiers.

Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie *best supportive care* (BSC) fest, „die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Der pU operationalisiert die Vorgabe des G-BA, indem er darunter „jedwede supportive, nicht anti-neoplastische Therapie“ versteht, „die vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen“ bekommen. Diese Operationalisierung ist aus Sicht des Instituts plausibel. Der pU erläutert, dass BSC auch Bestandteil der Therapie mit Ipilimumab sei.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU erläutert umfassend die Krankheit malignes Melanom, dessen Ätiologie und die Einteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC). Die Zielpopulation wird zulassungskonform angegeben: „Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.“ [3]. Bei der Operationalisierung erklärt der pU, dass eine Operationalisierung mittels der Tumour-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation nicht eindeutig möglich sei, da das Anwendungsgebiet neben dem Kriterium der Metastasierung, das sich durch die TNM Klassifikation abbilden lasse, mit einer Oder-Verknüpfung auch das Kriterium der Nichtresezierbarkeit vorsehe. Letzteres lasse sich nicht einfach abbilden. Der pU argumentiert, dass die Stadien IIIc und IV „näherungsweise“ der Zielpopulation entsprächen.

Dagegen wird aber auf S. 17, Modul 3, aus der deutschen Konsensus-Leitlinie (Garbe et al. 2008 [11]) zitiert, wo es heißt: „Eine beeinträchtigende Tumormasse kann in allen Stadien ein palliatives chirurgisches oder radiotherapeutisches Vorgehen erfordern“, was bedeuten würde, dass nicht nur – wie vom pU operationalisiert – Patienten ab dem Stadium IIIc für die Therapie mit Ipilimumab infrage kommen. Ferner operationalisiert der pU die Bedingung „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ so, dass unbedingt eine systemische anti-neoplastische Therapie durchgeführt worden sein muss. Auch dies sieht das Institut anders. Der Begriff der Therapie kann in dieser Allgemeinheit eine Operation oder auch eine andere supportive Therapie bedeuten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Die gemäß den Leitlinien systematischen anti-neoplastischen Therapieregimes (S. 17, Modul 3) haben zwar zu einer „Erhöhung der objektiven Ansprechraten“ – gemessen als Best Overall Response Rate (BORR), Complete Response (CR), Partial Response (PR) oder

progressionsfreies Überleben (PFS) – geführt, aber „keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeiten bewirk[t]“. Es bestehe also Bedarf für ein Arzneimittel, das das Gesamtüberleben positiv beeinflusst. Auch aufgrund der hohen Toxizität der bisher angewandten Therapieregimes und der damit einhergehenden Einschränkung der Lebensqualität stoße Ipilimumab in eine therapeutische Lücke vor, so der pU.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Der pU beschreibt die Inzidenz und Mortalität maligner Melanome nach Geschlecht und Altersgruppe verständlich. Eine 10-Jahresprävalenz für Deutschland wurde bezogen auf das Jahr 2004 mit 56 300 Frauen und 38 700 Männern angegeben. Weiterhin wird zum Anteil der Stadien III und IV bei Erstdiagnose angegeben, dass 7,4 % bzw. 10,6 % der Patienten jeweils im Zeitraum 1976 bis 1989 und 1990 bis 2003 in Baden-Württemberg (1980 Patienten in der Analyse) [12] zum Stadium III bzw. IV gehörten.

Das klinische Stadium bei Erstdiagnose ist jedoch für die Ermittlung der Zielpopulation nicht ausschlaggebend, da die Therapie mit Ipilimumab nicht bei der Erstdiagnose einsetzt, sondern erst nach einer Therapie. Daher müsste der pU ein Interesse daran haben, Daten zum Verlauf über die Stadien zu liefern.

Mangels Daten zur Prävalenz der einzelnen Stadien berechnet der pU auf Basis der Anzahl der jährlich an einem malignen Melanom verstorbenen Fälle rückwärts (im Jahr 2010: 2711 Fälle) [13]. Dazu nimmt der pU an, dass 25 % der Patienten die ersten 12 Monate überleben. Dies sieht er zum einen dadurch gegeben, dass die 1-Jahres-Überlebensrate des Therapiearms Plc + gp100 + BSC in der Zulassungsstudie 25 % betrug [14]. Zum anderen sieht er diese Annahme durch eine Meta-Analyse von Korn et al. [15] bestätigt. Daraus schließt der pU, dass die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom $2711 / 0,75 = 3615$ beträgt. Liest man aber die Meta-Analyse von Korn et al. [15] genauer, stellt man fest, dass sich die 1-Jahres-Überlebensrate von 25 % ausschließlich auf Patienten im Stadium IV bezieht. Es lässt sich vermuten, dass die 1-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen – eine Definition, die auch andere Stadien einschließt – höher sein könnte. Aus Sicht des Instituts ergibt sich also eine Unterschätzung. Des Weiteren nimmt der pU an, dass 90 % der Patienten eine erste tumorspezifische Therapie erhalten. Das steht im Widerspruch dazu, „dass 95 % bis 99 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in ärztlicher Behandlung eine erste tumorspezifische Therapie erhalten“ – ein vom pU mit einer Delphi-Befragung erhobener Befund. Da nahezu 100 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen zuvor eine Therapie erhalten haben, ist eine Reduktion hier nicht nachvollziehbar. Ein weiterer Berechnungsschritt des pU beruht auf der Annahme, dass 70 % der Patienten mindestens eine weitere tumorspezifische Therapie erhalten, sprich nahezu ein Drittel nicht. Diese weitere Einschränkung der Zielpopulation hält das Institut nicht für angemessen, da die Zielpopulation zunächst alle infrage kommenden Patienten umfassen sollte.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU gibt an, dass sich die Inzidenz in den nächsten Jahren anhand der von ihm identifizierten epidemiologischen Datenquellen nicht abschätzen lasse. In der Tabelle 3-6 Modul 3 stellt der pU 2 Optionen dar: In Option 1 geht der pU von einer stabilen und in Option 2 von einer steigenden Inzidenz und Mortalität aus. Ebenfalls wird in dieser Tabelle eine Prävalenz für die Jahre 2011 bis 2016 abgebildet. Dennoch bleibt unklar, worauf sich diese Prävalenz bezieht. Würde sie sich auf alle Patienten mit malignem Melanom beziehen, wäre sie zu gering; würde sie sich auf die Zielpopulation beziehen, scheint sie wiederum zu hoch zu sein.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einem GKV-Anteil von 85 % aus. Dem kann das Institut folgen. Wird dieser Prozentsatz mit den zuvor berechneten 3615 Patienten multipliziert, ergibt sich eine Zielpopulation von 3073 Patienten.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Ipilimumab auf Basis der Daten als „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5). Der pU geht davon aus, dass die GKV-Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, der Zielpopulation entspricht. Der pU setzt 1936 Patienten in der GKV an. Dieser Schätzung kann das Institut nicht folgen (siehe Abschnitt 3.1.3). Ein um 50 % höherer Wert von ca. 3000 Patienten ist durchaus realistisch und kann als Untergrenze angesehen werden.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.7) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Der pU berücksichtigt den Verwurf des Restarzneimittels, da die Infusionslösung laut Fach- und Gebrauchsinformation von Ipilimumab [3] nach dem Anbruch nur bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden kann. Daraufhin geht der pU davon aus, dass jede Infusion 250 mg entspricht und pro Patient 1000 mg benötigt werden. Dagegen wird *best supportive care* laut dem pU individuell festgelegt. Dieser Argumentation kann das Institut folgen.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Ipilimumab werden vom pU in der Tabelle 3-19 Modul 3 nachvollziehbar ermittelt. Da *best supportive care* individuell variiert, fallen diese Kosten unterschiedlich aus. Der pU führt eine Delphi-Befragung durch, um Informationen darüber zu bekommen, wie sich Substanzklassen und deren Verordnungshäufigkeit auf *best supportive care* verteilen. Die Kosten für *best supportive care* liegen dem pU zufolge zwischen 3273,84 € und 6176,88 €. Allerdings wurde die Delphi-Befragung nur mit 3 Experten durchgeführt; deren Einschätzungen streuen teilweise weit. So wird bspw. der Anteil der Patienten in der Substanzklasse Antiemetika bzw. Kortikosteroide zwischen 20 % und 80 % bzw. zwischen 20 % und 85 % angesetzt (s. Tabelle 3-22, Modul 3). Außerdem stimmen die Angaben in den beiden Tabellen 3-21 (Therapiearm IPI + Plc + BSC in der Zulassungsstudie, auf welchem die Delphi-Befragung beruht) und 3-22 (Delphi-Befragung) zu den Arzneimitteln und deren Verordnungshäufigkeit bei *best supportive care* in Modul 3 nicht überein. So taucht bspw. das in Tabelle 3-22 angegebene Osteoporosemittel in der Tabelle 3-21 nicht auf. Antidiarrhoika erhalten 5 % der Patienten laut der Befragung und 20,6 % in der Zulassungsstudie. Weiterhin wird der Preis von verschiedenen Substanzklassen in BSC anhand des Arzneiverordnungsreports 2011 ermittelt. Hier muss aus Sicht des Instituts die Preisberechnung nach einem festen Datum der Lauer-Steuer erfolgen.

Da BSC laut dem pU in beiden Gruppen gegeben wird, würde sich trotz einer Unsicherheit der Ergebnisse nur der Sockelbetrag in beiden Gruppen ändern. Bei der Ermittlung der Kosten von BSC ist die Vorgehensweise des pU insgesamt nachvollziehbar. Allerdings sind die Daten im Einzelnen nicht auf ihre Plausibilität prüfbar, da nur eine kleine Expertengruppe befragt wurde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die zusätzlich notwendigen Leistungen bei der Anwendung von Ipilimumab listet der pU in Tabelle 3-25 in Modul 3. Dem kann das Institut nur zum Teil folgen. Die Kosten für die Bestimmung der Leberwerte und der Schilddrüsenwerte sind nachvollziehbar. Infusion (EBM-Ziffer 02101) und medikamentöse Behandlung der immunvermittelten Nebenwirkungen sind dagegen nicht fach- und gebrauchsinformationskonform. Das Institut berücksichtigt zusätzlich die Leistungen „praxisklinische Betreuung 2h“ und „Grundpauschale für Fachärzte für Labormedizin“. Für BSC sieht der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen; dem kann das Institut folgen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für „Ipilimumab + BSC“ gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 95 938,29 € an, die in der Größenordnung nachvollziehbar sind. Für BSC gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 3273,84 € bis 6176,88 € an, was auf Basis des Vorgehens des pU nachvollziehbar ist.

3.2.6 Versorgungsanteile

Auch wenn es derzeit keine Therapiealternativen gebe, so der pU, wird davon ausgegangen, dass ein Versorgungsanteil zwischen 45 % (871 Patienten) und 50 % (968 Patienten) bis 2013 erreicht werde, da die Forschungsaktivitäten im vorliegenden Anwendungsgebiet zunehmen. In der Zulassungsstudie MDX010-20 ließ ca. ein Drittel der Patienten im Monotherapiearm IPI + Plc + BSC mindestens eine Infusion aus, davon etwa die Hälfte aufgrund von Therapieversagen, weitere 40 % aufgrund von Nebenwirkungen. Es wird außerdem vom pU vermutet, dass eine Behandlung mit Ipilimumab nahezu ausschließlich in der ambulanten Versorgung erfolgt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebenen 1936 GKV-Patienten in der Zielpopulation stellen eine Unterschätzung dar. Ein um 50 % höherer Wert von ca. 3000 Patienten ist durchaus realistisch und kann als Untergrenze angesehen werden. Weiterhin sind die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von „Ipilimumab + BSC“ sowie BSC zwar mit Unsicherheit behaftet, können jedoch auf Grundlage des Vorgehens des pU nachvollzogen werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt den Wirkmechanismus von Ipilimumab, das für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zugelassen ist, in nachvollziehbarer Weise. Er beschreibt zudem den Wirkmechanismus weiterer Therapien, die für Patienten in der Indikation des fortgeschrittenen Melanoms eingesetzt werden. Dies erfolgt jedoch unabhängig davon, ob diese Therapien in Deutschland zugelassen sind oder ob eine Zulassung speziell für vorbehandelte Patienten besteht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Zulassungsstatus auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass für die Identifizierung von relevanten Studien zu Ipilimumab keine bibliografische Recherche erforderlich war.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Anhang IV des EPAR, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Tabelle 14 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 14: Zusammenfassung Ipilimumab: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Gesamtüberleben)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs, immunvermittelte SUEs, Studienabbrüche aufgrund immunvermittelter UEs)
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Zusammenschau sieht das Institut einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* verglichen mit *best supportive care* allein.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der pU nimmt an, dass die Anzahl der Zielpopulation ungefähr dem Quotienten aus der Anzahl der jährlich an einem Melanom gestorbenen Patienten und der 1-Jahres-Mortalität entspricht. Diese Annäherung ist aus Sicht des Instituts mit Unsicherheit behaftet. Daraus errechnet das Institut 3073 Patienten. Dies ist als eine Untergrenze der Zielpopulation anzusehen.

Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Ipilimumab + <i>best supportive care</i>	1936 [†]	Wird dem Ansatz des pU zur Berechnung der Zielpopulation gefolgt, ergeben sich 3073 Patienten [‡] , welche eine Untergrenze der Zielpopulation darstellen.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, †: Angaben des pU, ‡: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Angaben zu den Kosten sind nur zum Teil korrekt (Kosten von Ipilimumab). Hingegen sind die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen zum Teil unvollständig und die Kosten von *best supportive care* unsicher. Als Kosten der Kombinationstherapie „Ipilimumab + *best supportive care*“ gibt der pU 95 938,29 € an, was in der Größenordnung plausibel ist.

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Ipilimumab + <i>best supportive care</i>	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	95 938,29 [†]	Da <i>best supportive care</i> individuell festgelegt wird, sollte eine Kostenspannweite angegeben werden. Die Angabe des pU ist in ihrer Größenordnung nachvollziehbar.
<i>Best supportive care</i>	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	4725,36 [†]	Da <i>best supportive care</i> individuell festgelegt wird, müsste eine Kostenspannweite angegeben werden. Der pU gibt an anderer Stelle 3273,84 € bis 6176,88 € an, was auf Grundlage des Vorgehens des pU nachvollziehbar ist.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, †: Angaben des pU, pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte

nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

So muss die Behandlung mit Ipilimumab (YERVOY®) von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Ipilimumab (YERVOY®) auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. Es sind spezifische Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen in der Fachinformation empfohlen, ebenso wie Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen. Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY® müssen sowohl die Leberwerte mittels LFT als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden.

Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

Für Kinder- und Jugendliche, Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät, Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendungen zusammen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von YERVOY® sind hinterlegt im öffentlich zugänglichen Anhang IV des EPAR. B-MS erfüllt die Anforderungen der zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung durch zusätzliche Kommunikationsmaterialien, die Ärzten, bei denen eine Verschreibung von YERVOY® infrage kommt, zu Verfügung stehen:

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen: Diese Broschüre ist im Frage - Antwort - Format verfasst und macht den Arzt mit der Wirkweise von YERVOY® bekannt, listet die wichtigsten Nebenwirkungen auf und gibt Hinweise zur Nachbeobachtung des Patienten.*
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mit-geteilt werden müssen. Weiterhin ist auf der Karte eine Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.*

Das Format und der Inhalt des von Bristol-Myers Squibb erstellten Materials wurden vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-577/VerfO_2011-01-20_2011-12-17.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. YERVOY 5mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 04.03.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
6. Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J et al. Gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. N Engl J Med 2011; 364(22): 2119-2127.
7. Smith F, Downey S, Klapper J, Yang J, Sherry R, Royal R et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. Clin Cancer Res 2008; 14(17): 5610-5618.
8. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Schadendorf D et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. Cancer Immun 2010; 10: 9.
9. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. Clin Cancer Res 2007; 13(22 Pt 1): 6681-6688.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
11. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. Melanoma Res 2008; 18(1): 61-67.

12. Lasithiotakis K, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer* 2006; 107(6): 1331-1339.
13. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht: Gestorbene in Deutschland 2010; Fachserie 12 Gesundheit, Reihe 4 Todesursachen in Deutschland [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 18.04.2012]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004.pdf?__blob=publicationFile.
14. Bristol-Myers Squibb. A randomized, double-blind, multicenter study comparing MDX-010 monotherapy, MDX-010 in combination with a melanoma peptide vaccine, and melanoma vaccine monotherapy in HLA-A*0201-positive patients with previously treated unresectable stage III or IV melanoma: study MDX-010 (BMS-734016); clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
15. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 527-534.

Anhang A– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung konnte nicht unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt werden. Die Darlegung potenzieller Interessenkonflikte entfällt daher.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

In die vorliegende Dossierbewertung konnten keine Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingebunden werden. Die Darlegung potenzieller Interessenkonflikte entfällt daher.

Anhang B – Ergebnisse der Studie MDX010-20 zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse – Darstellung aller Studienarme

Tabelle 17: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Endpunkt	IPI + gp100 + BSC ^a		IPI + Plc + BSC		Plc + gp100 + BSC ^b	
	N		N		N	
Ereignisse (n [%])	403	306 (75,9) ^c	137	100 (73,0) ^c	136	119 (87,5) ^c
Gesamtüberleben in Monaten (Median [95 %-KI])	403	9,95 [8,48; 11,50]	137	10,12 [8,02; 13,80]	136	6,44 [5,49; 8,71]
Gruppenvergleich vs. Placebo + gp100 + BSC		HR [95 %-KI]	p-Wert	HR [95 %-KI]	p-Wert	
		0,68 [0,55; 0,85]	< 0,001	0,66 [0,51; 0,87]	0,003	
<p>a: Aufgrund fehlender Wirkung von gp100 wird der Arm als IPI / BSC angesehen. b: Aufgrund fehlender Wirkung von gp100 wird der Arm als Placebo / BSC angesehen. c: Eigene Berechnung der Raten.</p> <p>gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff); HR: Hazard Ratio; IPI: Ipilimumab; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; Plc: Placebo</p>						

Tabelle 18: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität

Subskala Intervention	N ^a	Wert zu Studien- beginn MW (SD)	Wert zu Woche 12 MW (SD)	Änderung nach 12 Wochen MW ^b [95 %-KI]	Gruppenunter- schied ^b [95 %-KI] (1) vs. (2) (1) vs. (3) (1) vs. (3) (2) vs. (3) ^c	p-Wert (1) vs. (2) (1) vs. (3) (2) vs. (3) ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30						
Allg. Gesundheitszustand						
IPI + gp100	226	65,0 (23,5)	61,4 (24,1)	-7,4 [-10,4; 4,3]	1,4 [-3,9; 6,8]	0,603
IPI + Pl	83	65,7 (22,0)	58,8 (23,9)	-8,8 [-13,5; -4,1]	3,0 [-2,5; 8,6]	0,281
Pl + gp100	77	60,6 (23,3)	55,4 (25,9)	-10,4 [-15,3; -5,5]	1,6 [-5,0; 8,2]	0,63
Physische Funktionalität						
IPI + gp100	226	78,2 (21,5)	75,0 (24,7)	-6,2 [-8,9; -3,4]	-1,1 [-6,0; 3,8]	0,659
IPI + Pl	83	75,7 (22,6)	72,4 (24,8)	-5,1 [-9,4; -0,8]	3,9 [-1,1; 8,9]	0,122
Pl + gp100	78	74,4 (23,1)	66,7 (25,9)	-10,1 [-14,5; -5,7]	5 [-0,9; 11,0]	0,098
Rollenfunktionalität						
IPI + gp100	226	70,8 (31,5)	67,3 (32,6)	-9,3 [-13,4; -5,3]	1,1 [-6,1; 8,3]	0,760
IPI + Pl	83	70,5 (31,6)	63,9 (33,4)	-10,5 [-16,8; -4,1]	4,3 [-3,0; 11,7]	0,248
Pl + gp100	78	67,6 (30,2)	60,1 (35,9)	-13,7 [-20,2; -7,2]	3,2 [-5,6; 12,0]	0,474
Kognitive Funktionalität						
IPI + gp100	227	84,2 (19,5)	81,1 (22,8)	-3,1 [-5,8; -0,3]	1,2 [-3,6; 6,0]	0,627
IPI + Pl	83	85,7 (17,8)	80,4 (20,4)	-4,3 [-8,6; 0,0]	0,3 [-4,7; 5,2]	0,912
Pl + gp100	78	83,1 (22,1)	80,0 (23,5)	-3,4 [-7,8; 1,0]	-0,9 [-6,9; 5,0]	0,762
Emotionale Funktionalität						
IPI + gp100	227	73,6 (21,8)	73,2 (22,5)	-1,5 [-4,2; 1,1]	2,0 [-2,7; 6,7]	0,394
IPI + Pl	83	75,5 (21,4)	71,8 (25,4)	-3,6 [-7,7; 0,6]	0,0 [-4,8; 4,8]	0,998
Pl + gp100	78	72,0 (22,2)	71,2 (22,5)	-1,5 [-5,8; 2,7]	-2 [-7,8; 3,7]	0,487
Soziale Funktionalität						
IPI + gp100	227	73,2 (27,7)	72,6 (29,9)	-5,6 [-9,2; -2,0]	1,9 [-4,5; 8,3]	0,554
IPI + Pl	83	78,4 (24,0)	70,6 (31,3)	-7,5 [-13,2; -1,9]	-1,4 [-8,1; 5,2]	0,670
Pl + gp100	78	71,4 (26,9)	71,0 (30,6)	-4,2 [-10,1; 1,8]	-3,4 [-11,3; 4,6]	0,404
Erschöpfung						
IPI + gp100	226	34,4 (25,3)	40,2 (28,0)	10,6 [7,0; 14,1]	-2,0 [-8,2; 4,3]	0,533
IPI + Pl	82	33,6 (22,8)	44,2 (28,9)	12,5 [7,0; 18,1]	-3,9 [-10,3; 2,4]	0,226
Pl + gp100	78	38,3 (26,4)	47,3 (34,0)	14,5 [8,8; 20,2]	-2,0 [-9,6; 5,7]	0,617
Übelkeit und Erbrechen						
IPI + gp100	226	10,7 (20,5)	12,9 (21,3)	4,6 [1,9; 7,3]	1,4 [-3,3; 6,2]	0,550
IPI + Pl	83	10,6 (21,0)	12,1 (20,8)	3,1 [-1,0; 7,3]	0,2 [-4,7; 5,1]	0,940
Pl + gp100	78	10,5 (18,3)	14,0 (20,2)	4,4 [0,1; 8,7]	-1,3 [-7,1; 4,6]	0,672

(Fortsetzung)

Tabelle 18: MDX010-20: direkter Vergleich Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fortsetzung)

Subskala Intervention	N ^a	Wert zu Studien- beginn MW (SD)	Wert an Woche 12 MW (SD)	Änderung nach 12 Wochen MW ^b [95 %-KI]	Gruppenunter- schied [95 %-KI] (1) vs. (2) (1) vs. (3) (1) vs. (3) (2) vs. (3) ^c	p-Wert (1) vs. (2) (1) vs. (3) (2) vs. (3) ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30						
Schmerzen						
IPI + gp100	227	28,2 (29,4)	29,1 (29,0)	5,6 [2,0; 9,3]	-2,3 [-8,7; 4,2]	0,490
IPI + Pl	83	27,5 (28,2)	32,4 (30,6)	7,9 [2,2; 13,6]	-6,3 [-12,8; 0,3]	0,063
Pl + gp100	78	30,7 (28,7)	36,6 (32,4)	11,9 [6,0; 17,7]	-4 [-11,9; 3,9]	0,321
Dyspnoe / Atembeschwerden						
IPI + gp100	222	18,1 (25,9)	19,5 (25,6)	3,5 [0,0; 6,9]	-1,8 [-7,9; 4,2]	0,555
IPI + Pl	81	17,8 (24,3)	21,8 (29,5)	5,3[-0,1; 10,7]	-5,6 [-11,8; 0,6]	0,076
Pl + gp100	77	20,2 (25,8)	27,2 (31,2)	9,1 [3,6; 14,6]	-3,8 [-11,2; 3,7]	0,319
Schlafstörungen						
IPI + gp100	225	27,4 (29,6)	30,2 (31,5)	6,5 [2,3; 10,7]	-3,6 [-10,9; 3,7]	0,335
IPI + Pl	83	29,1 (30,1)	34,9 (33,9)	10,1 [3,6; 16,6]	-4,5 [-12,1; 3,1]	0,245
Pl + gp100	76	30,4 (32,4)	37,5 (35,3)	11 [4,3; 17,8]	-0,9 [-10,0; 8,2]	0,846
Appetitmangel						
IPI + gp100	225	20,0 (30,4)	22,9 (31,4)	8,5 [4,4; 12,5]	-3,1 [-10,2; 4,0]	0,391
IPI + Pl	83	16,4 (24,9)	26,6 (33,8)	11,6 [5,3; 17,9]	-1,8 [-9,1; 5,5]	0,629
Pl + gp100	78	20,8 (29,5)	26,7 (33,9)	10,3 [3,8; 16,8]	1,3 [-7,4; 10,1]	0,768
Obstipation						
IPI + gp100	225	13,5 (24,8)	13,6 (25,7)	5,2 [91,7; 8,7]	-3,4 [-2,8; 9,5]	0,280
IPI + Pl	83	15,7 (26,3)	13,1 (22,6)	1,9 [-3,5; 7,2]	-6,5 [-12,9; -0,2]	0,043
Pl + gp100	77	17,9 (28,3)	25,0 (33,3)	11,8 [6,2; 17,4]	-9,9 [-17,4; -2,4]	0,010
Diarrhö						
IPI + gp100	223	7,7 (17,4)	14,7 (26,9)	6,4 [2,8; 10,1]	-2,6 [-9,0; 3,8]	0,417
IPI + Pl	82	10,2 (20,5)	18 (31,9)	9,1 [3,4; 14,7]	4,3 [-2,2; 10,8]	0,194
Pl + gp100	78	5,9 (13,4)	9,5 (17,7)	2,1 [-3,7; 7,9]	6,9 [-0,9; 14,8]	0,082
Finanzielle Schwierigkeiten						
IPI + gp100	265	20,7 (29,7)	19,0 (28,5)	0 [-3,2; 3,2]	-3,1 [-8,8; 2,6]	0,285
IPI + Pl	83	20,4 (29,1)	22,7 (33,4)	3,1 [-1,9; 8,1]	-1,7 [-7,5; 4,2]	0,572
Pl + gp100	76	23,0 (30,2)	23,0 (32,8)	1,7 [-3,5; 6,9]	1,4 [-5,6; 8,4]	0,695
a: Anzahl der für die Gruppenvergleiche ausgewerteten Patienten zu Woche 12; Mittelwerte und Standardabweichungen (zu Studienbeginn und Woche 12) basieren auf z.T. höheren Fallzahlen.						
b: Adjustierte Werte (LS Mean).						
c: (1) = IPI + gp100 + BSC, (2) = IPI + Plc + BSC, (3) = Plc + gp100 + BSC.						
BSC: Best supportive care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30; IPI: Ipilimumab; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff); KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MW: Mittelwert; Pl: Placebo; SD: Standardabweichung						

Tabelle 19: MDX010-20: direkter Vergleich von gepoolten Daten der Gruppen Ipilimumab / BSC und Ipilimumab / BSC vs. Placebo / BSC, Ergebnisse Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse	Ipilimumab / BSC (IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC) ^a		IPI + gp100 + BSC		IPI + Plc + BSC		Placebo / BSC (Plc + gp100 + BSC)		Gruppenunterschied ^b	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
UEs	511	502 (98,2)	380	374 (98,4)	131	128 (97,7) ^c	132	128 (97,0)	1,01 [0,98; 1,05]	0,402
CTCAE-Grad ≥ 3	511	267 (52,3)	380	194 (51,1)	131	73 (55,7)	132	69 (52,3)	1,00 [0,83; 1,20]	1,000
SUEs	511	212 (41,5)	380	156 (41,1)	131	56 (42,7)	132	52 (39,4)	1,05 [0,83; 1,33]	0,678
Studienabbruch aufgrund von UEs	511	52 (10,2)	380	35 (9,2)	131	17 (13,0)	132	5 (3,8)	2,69 [1,09; 6,59]	0,022
Immunvermittelte UEs										
Gesamtrate	511	301 (58,9)	380	220 (57,7)	131	81 (61,8)	132	42 (31,8)	1,85 [1,43; 2,40]	< 0,001
Schwere UEs	511	65 (12,7)	380	44 (11,5)	131	21 (16,0)	132	4 (3,0)	4,20 [1,56; 11,31]	0,004
Schwerwiegende UEs	511	59 (11,5)	380	41 (10,8)	131	18 (13,7)	132	1 (0,8)	3,57 [1,85; 6,89] ^f	< 0,001
Abbruch wegen UEs	511	33 (6,5)	380	22 (5,8)	131	11 (8,4)	132	1 (0,8)	3,12 [1,33; 7,32] ^f	0,014

a: Gepoolte Daten der Arme IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC.
b: Vergleich der Gruppen IPI / BSC (gepoolt) und Placebo / BSC.
c: Abweichung zwischen Dossier (127 [96,6]) und Studienbericht.
d: Eigene Berechnung, asymptotisch.
e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]).
f: Peto Odds Ratio, da für immunvermittelte SUEs und Abbrüche die Raten unter Placebo / BSC unter 1 % lagen.

CTCAE: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Patienten mit Ereignis, Plc: Placebo, PT: Preferred Term, RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis