

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

*Ipilimumab (Yervoy®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 4 C**

*Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren  
oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab  
12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	60
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.1.3.1 <Endpunkte xxx> – RCT.....	62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	64
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	65
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	65

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	66
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	66
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	66
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	66
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	69
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	69
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	70
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	72
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	72
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	72
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	74
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	77
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	79
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	79
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene der weiteren Untersuchungen .....	109
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169.....	110
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	111
4.3.2.3.3.1.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	111
4.3.2.3.3.2	Endpunkte Morbidität – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	127
4.3.2.3.3.2.1	Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen – Studie CA184-169.....	127
4.3.2.3.3.2.2	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen – Studie CA184-169.....	132
4.3.2.3.3.3	Endpunkte Lebensqualität - weitere Untersuchungen – Studie CA184-169 .....	136
4.3.2.3.3.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen – Studie CA184-169.....	136
4.3.2.3.3.3.2	Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert – weitere Untersuchungen – Studie CA184-169.....	141
4.3.2.3.3.4	Endpunkte Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	144
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	165

4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – CA184-178 und CA184-169.....	165
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	171
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	171
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	174
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	179
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	180
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	180
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	180
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	181
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	181
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	183
4.7	Referenzliste.....	183
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>191</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>198</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente     mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>204</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in     Studienregistern).....</b>		<b>207</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>326</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>371</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	17
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse für 3 mg/kg Ipilimumab – Jugendliche 12-17 Jahre und Erwachsene – CA184-178 und CA184-169 .....	20
Tabelle 4-4: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossene Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	66
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	67

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	68
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	68
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	70
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	71
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CA184-178 und CA184-169 .....	80
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CA184-178 und CA184-169 .....	84
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CA184-178 und CA184-169 .....	85
Tabelle 4-33: Folgetherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CA184-178 und CA184-169 .....	94
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-35: Matrix der patientenrelevanten und für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	111
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	112
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	112
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	114
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	120
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Objektives Ansprechen (BOR, BORR, DCR) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169.....	125

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 .....	127
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) .....	128
Tabelle 4-43: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in CA184-169 .....	129
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	132
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) .....	133
Tabelle 4-47: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-VAS nach Erhebungszeitpunkt in CA184-169 .....	134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die EQ-5D VAS – beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline – weitere Untersuchungen .....	135
Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	136
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) .....	137
Tabelle 4-51: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in CA184-169 .....	138
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-53: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert.....	141
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D-Indexwert) .....	141
Tabelle 4-55: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens (EQ-5D-Indexwert) nach Erhebungszeitpunkt in CA184-169 .....	143
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den EQ-5D-Indexwert (utility score) – beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline – weitere Untersuchungen .....	144
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	144
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	147
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	149
Tabelle 4-60: Ergänzende Ergebnisse für Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169 .....	149

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse nach schwerstem CTC-Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169 .....	150
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach schwerstem CTC-Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169.....	154
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach schwerstem CTC-Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169.....	157
Tabelle 4-64: Ergebnisse für mit dem Immunsystem in Verbindung stehende unerwünschte Ereignisse (irUE) nach schwerstem CTC-Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169 .....	160
Tabelle 4-65: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR) nach CTC-Schweregrad 3-5 auf Ebene der Klassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169 .....	162
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse für 3 mg/kg Ipilimumab – Jugendliche 12-17 Jahre und Erwachsene – CA184-178 und CA184-169 .....	176
Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	180
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-178 gemäß TREND.....	326
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-169 gemäß CONSORT .....	352
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA184-178.....	372
Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA184-169.....	382

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	64
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 (Jugendliche 12-17 Jahre, 3 mg/kg Ipilimumab) .....	117
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 (Jugendliche 12-17 Jahre, 10 mg/kg Ipilimumab) .....	118
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-169 (Erwachsene, 3 mg/kg und 10 mg/kg Ipilimumab).....	119
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-178 (Jugendliche 12-17 Jahre, 3 mg/kg Ipilimumab).....	122
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-178 (Jugendliche 12-17 Jahre, 10 mg/kg Ipilimumab).....	123
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-169 (Erwachsene, 3 mg/kg und 10 mg/kg Ipilimumab).....	124
Abbildung 10: Flow-Chart für Studie CA184-178 gemäß TREND .....	351
Abbildung 11: Flow-Chart für Studie CA184-169 .....	370

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A	Ausschlusskriterium
ADA	Anti-Drug Antikörper (Anti-Drug Antibody)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Asparat Transaminase (Aspartate Transaminase)
AUC	Area under the curve
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen insgesamt (Best Overall Response)
BORR	Beste Gesamtansprechrage (Best Overall Response Rate)
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CD	Cluster of Differentiation
C <sub>max</sub>	maximale Plasmakonzentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLT	Dosislimitierenden Toxizität (Dose-Limiting Toxicities)
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response)
DoSD	Dauer der stabilen Erkrankung (Duration of Stable Disease)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
E	Einschlusskriterium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30
EP	Endpunkt
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visueller Analogskalenwert
EU	Europäische Union
FOCBP	Frauen im gebärfähigem Alter (Females of Child Bearing Potential)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen)
HR	Hazard Ratio
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
imUR	Immunvermittelte unerwünschte Reaktion (immune-mediated adverse reaction)
Ipi	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRC	Kriterien zum Ansprechen immunonkologischer Therapien (Immune-related Response Criteria)
irUE	Mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes unerwünschtes Ereignis (immune-related adverse reaction)
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
k.A.	keine Angabe

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAPKK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK/NRAS	Mitogen-Activated Protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
MTD	Maximal verträgliche Dosis (Maximum Tolerated Dosis)
MW	Mittelwert
mWHO	modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl randomisierter Patienten bzw. Anzahl ausgewerteter Patienten
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NW	Arzneimittelnebenwirkung(en)
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PK	Pharmakokinetik (Pharmacokinetic)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PT	Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms)
q x wk	alle x Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS®	SAS Institute, Cary, North Carolina
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SNW	Schwerwiegende NW
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
2 * ULN	2-facher ULN
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WBC	Leukozytenzahl (White Blood Cell Count)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Behandlung jugendlicher Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenen“ – Melanomen mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen [1]?

Der G-BA definierte als Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ und führte hierzu aus, dass lediglich Dacarbazin und Lomustin aufgrund der fehlenden Einschränkung der Anwendungsgebiete auf die Anwendung bei Erwachsenen als für Jugendliche zugelassene Arzneimittel anzusehen seien [2] (Abschnitt 3.1 in Modul 3 C). Nach Ansicht von B-MS entspricht die fehlende formale Einschränkung auf erwachsene Patienten allerdings eher dem Vorgehen der Zulassungsbehörden zum Zeitpunkt der Zulassung von Dacarbazin und Lomustin als einer Zulassung explizit für pädiatrische Patienten. Keiner der jeweiligen Fachinformationen sind Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen oder spezielle Angaben zur Anwendung zu entnehmen [3-5]. In den jeweiligen Fachinformationen zu Dacarbazin ist sogar angegeben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern/Jugendlichen bisher noch nicht erwiesen sei und solange keine weiteren Erfahrungswerte vorlägen, noch keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden könnten [3, 5]. Des Weiteren sind Dacarbazin und Lomustin für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen nicht mehr empfohlen. Alle in den Leitlinien für Erwachsene empfohlenen Arzneimittel sind für Jugendliche nicht zugelassen. Somit bleibt im Versorgungsalltag alleinig die Option, diese Wirkstoffe bei Jugendlichen patientenindividuell im off-label use einzusetzen. Daher könnten grundsätzlich auch alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen im Versorgungsalltag zum Einsatz kommen. Davon umfasst sind Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie Nivolumab+Ipilimumab, Cobimetinib+Vemurafenib und Trametinib+Dabrafenib [4-12] (Abschnitt 3.1 in Modul 3 C).

##### **Datenquellen**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen Studiendesign und Patientenzahl einer Studie aufgrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Melanoms bei den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten einigen Besonderheiten und Limitationen (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3 C). Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher nach pädiatrischen Studien jeglichen Studientyps gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe zu Ipilimumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu

identifizieren. Die nicht randomisierte, einarmige, multizentrische und offene Phase-II-Zulassungsstudie CA184-178 ist die einzige durch die Informationsbeschaffung identifizierte und für die Nutzenbewertung von Ipilimumab relevante pädiatrische Studie. Da gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, weltweit zu vermeiden sei [13], ist davon auszugehen, dass auch zukünftig keine weiteren Studien oder Studien höherer Evidenzstufe mit Ipilimumab zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zur Verfügung stehen werden.

In der Studie CA184-178 gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen von Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg), dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit einem Amendment wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt. Es liegen somit keine vergleichenden Daten zur Beantwortung der für das Dossier relevanten Fragestellung vor. Ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT war demnach nicht möglich. Indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT mit den aus der pädiatrischen Ipilimumab-Studie CA184-178 vorliegenden nicht-vergleichenden Daten würden, vorausgesetzt es läge überhaupt eine adäquate pädiatrische Studie für einen solchen Vergleich vor, aufgrund der geringen Patientenzahl von 4 mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg behandelten Patienten sehr viele Unsicherheiten mit sich bringen. Valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab in dieser Population wären diesen Analysen nicht zu entnehmen. Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer, der gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 [13] und in Bezug auf den Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der European Medicines Agency (EMA) [14] eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten zulässt. Im Zulassungsverfahren wurde von der EMA ebenfalls ein Evidenztransfer basierend auf nicht-vergleichenden Daten herangezogen [15].

Für den Evidenztransfer werden Erwachsenen-Daten aus der Studie CA184-169 herangezogen. Ausschlaggebend hierfür ist, dass diese Studie ebenso wie die Studie CA184-178 sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten einschließt, die Operationalisierungen der Endpunkte zwischen den Studien vergleichbar sind und die Studie im Zulassungsverfahren zur Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt wurde. Zudem wurde in den beiden Studien CA184-178 und CA184-169 Ipilimumab in den Dosierungen 3 mg/kg und 10 mg/kg bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht (Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und Anhang 4-E). Zum anderen wurde die Studie im März 2016 beendet, die Ergebnisse spiegeln damit einen aktuelleren Erkenntnisstand zur Anwendung von Ipilimumab bei Erwachsenen wider. Die weiteren im Zulassungsverfahren herangezogenen Erwachsenen-Studien CA184-004, CA184-007, CA184-008 und CA184-022, die alle bereits im Jahr 2007 beendet waren [16-21], erfüllen diese Kriterien nur teilweise. Da somit eine adäquate

Erwachsenen-Studie für den Evidenztransfer vorlag, wurde keine systematische Recherche nach relevanten Studien mit erwachsenen Patienten durchgeführt.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wurde zunächst eine Suche nach RCT (Evidenzstufe Ib) mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E1 Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte oder vorbehandelte jugendliche Patienten im Alter von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Ipilimumab gemäß Zulassung (3 mg/kg KG alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen)	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens Ergebnisse zu einem patientenrelevanten Endpunkt der folgenden Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Generische Lebensqualität Verträglichkeit	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	A6 Studiendauer (E6) nicht erfüllt
E7 Sprache	Keine Einschränkung	A7 Sprache (E7) nicht erfüllt
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

Aufgrund der Besonderheiten und Limitationen bei der Durchführung klinischer Studien mit den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten ist es in diesem Bereich sehr häufig nicht möglich, vergleichende Studien durchzuführen (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3 C). Es konnte keine relevante RCT zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurde noch eine Recherche nach weiteren Untersuchungen ohne Einschränkung der Vergleichstherapie und des Studiendesigns auf RCT durchgeführt, um jegliche Evidenz zur Anwendung von Ipilimumab bei pädiatrischen Patienten zu identifizieren.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E1 Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte oder vorbehandelte jugendliche Patienten im Alter von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Ipilimumab gemäß Zulassung (3 mg/kg KG alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen)	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Endpunkte	Mindestens Ergebnisse zu einem patientenrelevanten Endpunkt der folgenden Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Generische Lebensqualität Verträglichkeit	A3 Endpunkte (E3) nicht erfüllt
E4 Studientypen	Untersuchungen jeglichen Studientyps mit mindestens 2 Patienten	A4 Studientypen (E4) nicht erfüllt
E5 Studiendauer	Keine Einschränkung	A5 Studiendauer (E5) nicht erfüllt

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E6 Sprache	Keine Einschränkung	A6 Sprache (E6) nicht erfüllt
E7 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7 Datenquelle (E7) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm		

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien verletzt, wurde die Studie für die Nutzenbewertung ausgeschlossen.

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

Es werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten und für den Evidenztransfer relevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit für jugendliche und erwachsene Patienten dargestellt:

#### **Mortalität**

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

#### **Morbidität**

- Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30<sup>1</sup>
- Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)<sup>1</sup>

#### **Lebensqualität**

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit der Funktionsskala gesundheitlicher Status insgesamt des Fragebogens EORTC QLQ-C30<sup>1</sup>
- Generische Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D-Indexwert (utility score)<sup>1</sup>

#### **Verträglichkeit**

- Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad 3 – 4, Schwerwiegendes UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA eine

adäquate Vergleichbarkeit folgender Aspekte zwischen der Ausgangspopulation (Erwachsene) und der Zielpopulation (*hier*: Jugendliche ab 12 Jahren) [14]:

- vergleichbarer Wirkmechanismus und vergleichbare Pharmakokinetik
- vergleichbares Erkrankungsbild
- vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Für Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren sind die Voraussetzungen für den Evidenztransfer erfüllt:

#### ***Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus und der Pharmakokinetik***

Ipilimumab ist ein Inhibitor des zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4, CTLA-4), der über eine Deaktivierung von gereiften T-Zellen eine Aktivierung des Immunsystems und damit die Eliminierung von Tumorzellen bewirkt [1].

In Abschnitt 2.1.2 in Modul 2 ist ausführlich beschrieben, dass die Ausreifung und Differenzierung von T-Zellen bis zum 12. Lebensjahr bereits erfolgt ist. Es gibt somit keinen maßgeblichen Unterschied des im Rahmen der Deaktivierung von gereiften T-Zellen ablaufenden CTLA-4-Signalwegs zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen und eine Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus von Ipilimumab über die CTLA-4-Inhibition ist gegeben. Zudem ist in Modul 2 dargestellt, dass relevante pharmakokinetische Parameter wie  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-21}$  und  $C_{\text{trough}}$  zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vergleichbar sind.

#### ***Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes***

In Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 C ist ausführlich beschrieben, dass die Ursachen und die Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sowie die Histologie, die betroffenen Körperstellen, die Tumordicke und das Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose sich nicht maßgeblich zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen unterscheiden. Auch die prognostischen Faktoren und das Outcome sind vergleichbar. Somit liegt insgesamt eine Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes vor.

#### ***Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit***

In Abschnitt 4.3.2.3.2.1 in Modul 4 C ist ausführlich beschrieben, dass die für den Nachweis der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogenen Studien – die pädiatrische Studie CA184-178 und die Erwachsenen-Studie CA184-169 – hinsichtlich der Studienpopulationen, der untersuchten Dosierungen, des Studienablaufs, der Ein- und Ausschlusskriterien, der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierungen sehr ähnlich sind.

In Abschnitt 4.3.2.3.3 in Modul 4 C sind die Ergebnisse aus CA184-178 und CA184-169 zum Gesamtüberleben, zum Progressionsfreien Überleben und zum Objektiven Ansprechen (Bestes Ansprechen insgesamt, Beste Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate) sowie zur Verträglichkeit dargestellt. Zu den Endpunkten Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC

QLQ-C30, Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert lagen nur Daten aus der Erwachsenen-Studie CA184-169 vor. Bei der Interpretation der Ergebnisse bedarf es der Berücksichtigung der limitierten Verfügbarkeit von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Jugendliche.

Um dennoch weitere Kenntnisse zum Sicherheitsprofil von Ipilimumab bei Jugendlichen zu gewinnen, werden in Zukunft zu den üblichen Pharmakovigilanzaktivitäten Informationen von behandelnden Ärzten aus dem klinischen Alltag zu jedem der mit Ipilimumab behandelten pädiatrischen Patienten via Telefon und Fragebögen über einen Zeitraum von mehreren Monaten, auch nach Beendigung der Behandlung, gesammelt. Hierzu gehört auch die Teilnahme am „Dutch Melanoma Treatment Registry“, die als Auflage im Rahmen des Zulassungsprozesses für die hier betrachtete Indikationserweiterung durch die EMA erteilt wurde [15]. Weitere Langzeitdaten zur Sicherheit werden auch aus 2 laufenden pädiatrischen Studien gewonnen, die Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab untersuchen (CA209-908, CA209-070 [22, 23]).

Insgesamt zeigten sich aber keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Ipilimumab in der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg für Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen und somit ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zwischen den beiden Populationen. Dies wird im Folgenden zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse für 3 mg/kg Ipilimumab – Jugendliche 12-17 Jahre und Erwachsene – CA184-178 und CA184-169

<b>Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 3 mg/kg Ipilimumab N = 4</b>	<b>Erwachsene CA184-169 3 mg/kg Ipilimumab N = 362</b>
<b>Mortalität – Gesamtüberleben (OS)</b>	
Patienten mit Ereignis (n (%))	
2 (50,0)	279 (77,1)
Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	
18,2 (8,9; 18,2)	11,5 (9,9; 13,3)
1-Jahres-Überlebensrate in % (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	
75,0 (12,8; 96,1)	47,6 (42,4; 52,7)
<b>Verträglichkeit<sup>(3)</sup></b>	
<i>Jegliche UE / UE Grad 3-4 / SUE / Therapieabbruch wegen UE (n (%))</i>	
4 (100,0) / 1 (25,0) / 1 (25,0) / 1 (25,0)	336 (92,8) / 132 (36,5) / 183 (50,6) / 68 (18,8)
BORR = Beste Gesamtansprechrage (Best Overall Response Rate); DCR = Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); imUR = Immunvermittelte unerwünschte Reaktion (immune-mediated Adverse Reaction); irUE = Mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes unerwünschtes Ereignis (immune-related Adverse	

<b>Jugendliche 12-17 Jahre</b> <b>CA184-178</b> <b>3 mg/kg Ipilimumab</b> <b>N = 4</b>	<b>Erwachsene</b> <b>CA184-169</b> <b>3 mg/kg Ipilimumab</b> <b>N = 362</b>
<p>Event); kg = Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; mWHO = Modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten und behandelten (CA184-169) Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; NW = Arzneimittelnebenwirkung; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); SNW = Schwerwiegende NW; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Median und assoziiertes 2-seitiges 95 %-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley.</p> <p>(2) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation berechnet.</p> <p>(3) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung (CA184-178) bzw. der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) (CA184-169) erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0 (CA184-178) bzw. Version 18.1 (CA184-169). Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.</p>	

### **Fazit für den Evidenztransfer**

Der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab, das Erkrankungsbild des malignen Melanoms sowie das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ipilimumab ist für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene vergleichbar. Damit ist die Voraussetzung der adäquaten Vergleichbarkeit für einen Evidenztransfer gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [14] erfüllt.

Auch die EMA bestätigte eine Vergleichbarkeit der o.g. Aspekte zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen, welche im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Ipilimumab für die pädiatrische Patientenpopulation ebenfalls wichtige Kriterien für den Evidenztransfer darstellten [15]:

*“Although limited data is presented on paediatric patients who were treated with ipilimumab, an anti-tumour activity in terms of BORR, SD and PFS can be observed in the studies of paediatric patients with advanced melanoma. Together with the PK results and efficacy data in the proposed dose in adult patients in the same clinical setting, it is considered acceptable to extrapolate the clinical benefit to the paediatric population with a similar course of disease and prognosis as for the adult population. Given the mechanism of action of ipilimumab and the overlapping PK exposures in paediatric and adult patients, it is very likely that paediatric patients may derived the same beneficial treatment effect as for adults and hence, the CHMP has agreed to a paediatric indication for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adolescents 12 years of age and older.”*

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist die Mindestvoraussetzung laut G BA, dass die EMA eine hinreichende Vergleichbarkeit festgestellt habe. Weitere Voraussetzungen seien eine

hinreichende Ähnlichkeit der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik, des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und des Erkrankungsbildes zwischen Erwachsenen und Jugendlichen. Zudem sollten für beide Populationen idealerweise vergleichende Ergebnisse zu denselben Endpunkten mit hinreichend vergleichbarer Operationalisierung vorliegen [2].

Vergleichende Daten konnten mit den in Abschnitt 4.4.1 ausgeführten Begründungen zwar nicht vorgelegt werden; alle sonstigen Voraussetzungen des G-BA für einen Evidenztransfer sind erfüllt.

Da die Ergebnisse der Einzelstudien gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (Abschnitt 4.3.2.3.2.1), die Studien und die untersuchten Studienpopulationen vergleichbar sind (Abschnitt 4.3.2.3.2.1) und sowohl der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab, das Erkrankungsbild des malignen Melanoms als auch die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Ipilimumab vergleichbar zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind, sind insgesamt auch die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie CA184-169 im Rahmen des Evidenztransfers gut auf Jugendliche ab 12 Jahren im deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Ipilimumab bei der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom, da sich unter Ipilimumab für Jugendliche ein positives Wirksamkeitsprofil bei akzeptabler Verträglichkeit vergleichbar zu Erwachsenen zeigte und aufgrunddessen die Zulassung als erstes Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms explizit für diese besondere Patientenpopulation erfolgte. Damit steht erstmalig ein geprüftes Arzneimittel mit Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation zur Verfügung und es handelt sich insgesamt um eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

## **4.2 Methodik**

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

### **4.2.1 Fragestellung**

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Behandlung jugendlicher Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenen“ – Melanomen mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen [1]?

### **Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp**

Die Patientenpopulation für das vorliegende Dossier umfasst gemäß der Zulassungserweiterung von Ipilimumab nicht vorbehandelte und vorbehandelte jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen.

Die Intervention ist 3 mg Ipilimumab pro kg KG i.v. über 90 Minuten alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen.

Der G-BA definierte als ZVT eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ und führte hierzu aus, dass lediglich Dacarbazin und Lomustin aufgrund der fehlenden Einschränkung der Anwendungsgebiete auf die Anwendung bei Erwachsenen als für Jugendliche zugelassene Arzneimittel anzusehen seien [2] (Abschnitt 3.1 in Modul 3 C). Nach Ansicht von BMS entspricht die fehlende formale Einschränkung auf erwachsene Patienten allerdings eher dem Vorgehen der Zulassungsbehörden zum Zeitpunkt der Zulassung von Dacarbazin und Lomustin als einer Zulassung explizit für pädiatrische Patienten. Keiner der jeweiligen Fachinformationen sind Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen oder spezielle Angaben zur Anwendung zu entnehmen [3-5]. In den jeweiligen Fachinformationen zu Dacarbazin ist sogar angegeben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern/Jugendlichen bisher noch nicht erwiesen sei und solange keine weiteren Erfahrungswerte vorlägen, noch keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden könnten [3, 5]. Des Weiteren sind Dacarbazin und Lomustin für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen nicht mehr empfohlen. Alle in den Leitlinien für Erwachsene empfohlenen Arzneimittel sind für Jugendliche nicht zugelassen. Für Erwachsene zugelassen sind

Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie Nivolumab+Ipilimumab, Cobimetinib+Vemurafenib und Trametinib+Dabrafenib [4-12] (Abschnitt 3.1 in Modul 3 C).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen Studiendesign und Patientenanzahl einer Studie aufgrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Melanoms bei den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten einigen Besonderheiten und Limitationen (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3 C). Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher nach pädiatrischen Studien jeglichen Studientyps gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe zu Ipilimumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Die nicht randomisierte, einarmige, multizentrische und offene Phase-II-Zulassungsstudie CA184-178 ist die einzige durch die Informationsbeschaffung identifizierte und für die Nutzenbewertung von Ipilimumab relevante pädiatrische Studie. Da gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, weltweit zu vermeiden sei [13], ist davon auszugehen, dass auch zukünftig keine weiteren Studien oder Studien höherer Evidenzstufe mit Ipilimumab zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zur Verfügung stehen werden.

In der Studie CA184-178 gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen von Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg), dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit einem Amendment wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt. Es liegen somit keine vergleichenden Daten zur Beantwortung der für das Dossier relevanten Fragestellung vor. Ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT war demnach nicht möglich. Indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT mit den aus der pädiatrischen Ipilimumab-Studie CA184-178 vorliegenden nicht-vergleichenden Daten würden, vorausgesetzt es läge überhaupt eine adäquate pädiatrische Studie für einen solchen Vergleich vor, aufgrund der geringen Patientenanzahl von 4 mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg behandelten Patienten sehr viele Unsicherheiten mit sich bringen. Valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab in dieser Population wären diesen Analysen nicht zu entnehmen.

Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer, der gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 [13] und in Bezug auf den Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [14] eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten zulässt. Im Zulassungsverfahren wurde von der EMA ebenfalls ein Evidenztransfer basierend auf nicht-vergleichenden Daten herangezogen [15].

Für den Evidenztransfer werden Erwachsenen-Daten aus der Studie CA184-169 herangezogen. Ausschlaggebend hierfür ist, dass

- diese Studie ebenso wie die Studie CA184-178 sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten einschließt, die mit 3mg/kg bzw. 10mg/kg Ipilimumab behandelt werden
- die in der Studie erhobenen Endpunkte und Operationalisierungen vergleichbar mit der Studie CA184-178 sind (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und Anhang 4-E)
- die Studie im Zulassungsverfahren zur Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt wurde
- die Studie mit Studienende in 2016 einen aktuelleren Erkenntnisstand der Ipilimumab-Therapie widerspiegelt.

Da somit eine adäquate Erwachsenen-Studie für den Evidenztransfer vorlag, wurde keine systematische Recherche nach relevanten Studien mit erwachsenen Patienten durchgeführt.

Es werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten und für den Evidenztransfer relevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit für jugendliche und erwachsene Patienten dargestellt:

#### **Mortalität**

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

#### **Morbidität**

- Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30<sup>1</sup>
- Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)<sup>1</sup>

#### **Lebensqualität**

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit der Funktionsskala gesundheitlicher Status insgesamt des Fragebogens EORTC QLQ-C30<sup>1</sup>
- Generische Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D-Indexwert (utility score)<sup>1</sup>

#### **Verträglichkeit**

- Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad 3 – 4, Schwerwiegendes UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

---

<sup>1</sup> Ergebnisse zu diesen Endpunkten liegen nur für die Studie mit erwachsenen Patienten vor.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Um pädiatrische Ipilimumab-Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wurde zunächst eine Suche nach RCT (Evidenzstufe Ib) mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Die Selektionskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf die Studienendpunkte, das Studiendesign sowie die Datenquelle; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-1.

Aufgrund der Besonderheiten und Limitationen bei der Durchführung klinischer Studien mit den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten ist es in diesem Bereich sehr häufig nicht möglich, vergleichende Studien durchzuführen (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3 C). Es konnte keine relevante RCT zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurde noch eine Recherche nach weiteren Untersuchungen ohne Einschränkung der Vergleichstherapie und des Studiendesigns auf RCT durchgeführt, um jegliche Evidenz zur Anwendung von Ipilimumab bei pädiatrischen Patienten zu identifizieren. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, auf die Studienendpunkte sowie die Datenquelle; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2.

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde die nicht randomisierte, einarmige, multizentrische und offene Phase-II-Zulassungsstudie CA184-178 als einzige relevante Studie identifiziert. Da somit nur nicht-vergleichende Daten verfügbar sind, wird die vorliegende Fragestellung anhand eines Evidenztransfers beantwortet. Für diesen werden die genannte pädiatrische Studie CA184-178 und die Erwachsenen-Studie CA184-169 herangezogen (Abschnitt 4.2.1). Mit der in Abschnitt 4.2.1 ausgeführten Begründung lag mit der Studie CA184-169 eine adäquate Erwachsenen-Studie für den Evidenztransfer vor und es wurde daher keine systematische Recherche nach relevanten Studien mit erwachsenen Patienten durchgeführt. Mit der ebenfalls in Abschnitt 4.2.1 ausgeführten Begründung war ein Vergleich

gegenüber der ZVT nicht möglich und es wurde daher keine systematische Recherche nach relevanten Studien mit der ZVT durchgeführt.

Bei der vorliegenden Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag [24].

### **Patientenpopulation**

Es wurden gemäß der Fragestellung für das vorliegende Dossier Studien mit nicht vorbehandelten oder vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren bis  $< 18$  Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen eingeschlossen.

### **Intervention**

Gemäß der Zulassung von Ipilimumab [1] wurden Studien eingeschlossen, die folgende Intervention untersuchen:

- 3 mg Ipilimumab pro kg KG i.v. über 90 Minuten alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität.

### **Vergleichstherapie**

Der G-BA hat als ZVT eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ festgelegt [2] (Abschnitt 3.1 in Modul 3 C). Um jegliche Evidenz für Ipilimumab bei pädiatrischen Patienten zu identifizieren, erfolgte keine Einschränkung des Einschlusskriteriums hinsichtlich der Vergleichstherapie.

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde die Vergleichstherapie als Selektionskriterium nicht festgelegt, da auch nicht-vergleichende Studien eingeschlossen werden sollten.

### **Endpunkte**

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium bezüglich der Endpunkte als erfüllt angesehen, wenn zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der folgenden Kategorien Ergebnisse vorlagen:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Generische Lebensqualität
- Verträglichkeit

### **Studientypen**

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden ausschließlich RCT (Evidenzstufe Ib) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden Untersuchungen jeglichen Studientyps mit mindestens 2 Patienten eingeschlossen.

### **Studiendauer**

Für die Suche nach RCT und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer beim fortgeschrittenen Melanom in Abhängigkeit des Auftretens der Überlebensereignisse bestimmt wird.

### **Datenquellen**

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden sowohl für die Suche nach RCT als auch nach weiteren Untersuchungen nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien verletzt, wurde die Studie für die Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Tabelle 4-4: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E1 Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte oder vorbehandelte jugendliche Patienten im Alter von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Ipilimumab gemäß Zulassung (3 mg/kg KG alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen)	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens Ergebnisse zu einem patientenrelevanten Endpunkt der folgenden Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Generische Lebensqualität Verträglichkeit	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	A6 Studiendauer (E6) nicht erfüllt
E7 Sprache	Keine Einschränkung	A7 Sprache (E7) nicht erfüllt
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
E1 Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte oder vorbehandelte jugendliche Patienten im Alter von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Ipilimumab gemäß Zulassung (3 mg/kg KG alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen)	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Endpunkte	Mindestens Ergebnisse zu einem patientenrelevanten Endpunkt der folgenden Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Generische Lebensqualität Verträglichkeit	A3 Endpunkte (E3) nicht erfüllt
E4 Studientypen	Untersuchungen jeglichen Studientyps mit mindestens 2 Patienten	A4 Studientypen (E4) nicht erfüllt
E5 Studiendauer	Keine Einschränkung	A5 Studiendauer (E5) nicht erfüllt
E6 Sprache	Keine Einschränkung	A6 Sprache (E6) nicht erfüllt
E7 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7 Datenquelle (E7) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 02.01.2018 und die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03.01.2018 den Vorgaben entsprechend in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung und Erkrankung und ggf. Studientyp und Studienpopulation gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE für die Suche nach RCT auf 4 Blöcken (Intervention, Indikation, Studientyp und Studienpopulation (Kinder/Jugendliche)) und für die Suche nach weiteren Untersuchungen auf 3 Blöcken (Intervention, Indikation und Studienpopulation (Kinder/Jugendliche)). Für MEDLINE und EMBASE wurden für die Suche nach RCT aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ wurden die Suchen auf 3 Blöcken (Intervention, Indikation und Studienpopulation (Kinder/Jugendliche)) aufgebaut. Dabei entspricht die Suche nach RCT der Suche nach weiteren Untersuchungen, da es für diese Datenbank keinen validierten Filter für eine Suche nach RCT gibt. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

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

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT bzw. nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03.01.2018 den Vorgaben entsprechend in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- PharmNet.Bund  
(<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B zu entnehmen.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem 1. Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X7) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Für die randomisierte Erwachsenen-Studie CA184-169 entsprach die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials grundsätzlich den oben beschriebenen Vorgaben. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt. Es wurden dennoch Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert, die grundsätzlich Einfluss auf die Aussagekraft der Nachweise haben könnten, allerdings ohne den in der RCT durchgeführten Vergleich im Detail zu betrachten.

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

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

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

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

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

Bei Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht für die Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studien- und Endpunktebene ist nur für randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Studien relevant. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte und eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ oder „niedrig“ soll gemäß den oben beschriebenen Vorgaben nur für randomisierte Studien erfolgen. Daher wurden für die einarmige pädiatrische Studie CA184-178 mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene zwar Ausführungen zu einzelnen der o.g. Aspekte gemacht, die Einfluss auf die Aussagekraft der Nachweise haben könnten; eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte wurde aber nicht vorgenommen.

Zur Extraktion wurden jeweils der klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR), die Studienregistereinträge sowie die Publikation der Studie herangezogen.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

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

---

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 erfolgte in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) auf Basis der Items 1 bis 15 des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND)-Statements sowie einer entsprechenden Darstellung des Patientenflusses in einem Flow-Chart (Abbildung 10). Daher wurden die Anforderungen des TREND-Statements erfüllt.

Der Hintergrund und das Ziel der Studie, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die Zielkriterien wurden anhand der Items 1 bis 6 beschrieben. Die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung und zur Zuteilung sowie Angaben zur Verblindung, der Analyseeinheiten und der statistischen Methoden zur Bewertung der Zielkriterien sind anhand der Items 7 bis 11 erfolgt. Die Beschreibung des Patientenflusses, der Aufnahme und der Rekrutierung sowie der Charakteristika der Probanden/ Patienten zu Studienbeginn erfolgte anhand der Items 12 bis 15.

Die Beschreibung von Design und Methodik der für den Evidenztransfer herangezogenen Erwachsenen-Studie CA184-169, einer RCT, erfolgte in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) auf Basis der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements sowie einer entsprechenden Darstellung des Patientenflusses in einem Flow-Chart (Abbildung 11). Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

Das Ziel der Studie, das Studiendesign, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien) wurden anhand der Items 2b bis 6 beschrieben.

Die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Durchführung der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen (*allocation concealment*), die Verblindung von Patienten und Behandlern sowie die adäquate Anwendung der statistischen Analysemethoden zur Bewertung

---

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

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

der Zielkriterien und ggf. zur Durchführung von Subgruppenanalysen wurden anhand der Items 7 bis 12 beschrieben.

Bei der Bewertung im Hinblick auf die dargestellten Ergebnisse wird – entsprechend den Vorgaben des CONSORT-Statements – v.a. der Patientenfluss berücksichtigt, d.h. die Zahl der tatsächlich eingeschlossenen und randomisierten Patienten, der tatsächlich behandelten Patienten sowie die Zahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Studienabbrüche und ggf. Therapiewechsel sind präzise beschrieben. Angaben zum Zeitraum der Durchführung der Studie und ggf. der Nachbeobachtung sind ebenso präzise beschrieben wie die Tatsache, ob die Studie planmäßig beendet wurde bzw. warum eine vorzeitige Beendigung erfolgte. Zur Beschreibung dieser Aspekte wurden die Items 13 und 14 herangezogen.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Der Nutznachweis für Ipilimumab erfolgt basierend auf einem Evidenztransfer von Ergebnissen erwachsener auf jugendliche Patienten und der anhanddessen von der EMA erteilten Zulassung, da keine vergleichenden Daten für pädiatrische Patienten vorliegen. Dafür werden, analog zum Zulassungsverfahren, die nicht-vergleichenden Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 und der Erwachsenen-Studie CA184-169 herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.1). Bei der Studie CA184-169 handelt es sich um eine RCT. Da diese aber nicht als solche betrachtet wird, sondern die Ergebnisse rein deskriptiv je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers beschrieben werden, wird die Studie zusammen mit der einarmigen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

Ausschlaggebend für die Auswahl der Erwachsenen-Studie CA184-169 ist, dass

- diese Studie ebenso wie die Studie CA184-178 sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten einschließt, die mit 3mg/kg bzw. 10mg/kg Ipilimumab behandelt werden
- die in der Studie erhobenen Endpunkte und Operationalisierungen vergleichbar mit der Studie CA184-178 sind (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und Anhang 4-E)
- die Studie im Zulassungsverfahren zur Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt wurde
- die Studie mit Studienende in 2016 einen aktuelleren Erkenntnisstand der Ipilimumab-Therapie widerspiegelt.

Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten und für den Evidenztransfer relevanten Endpunkten entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV [25] für jugendliche und erwachsene Patienten dargestellt. Die in den Studien CA184-178 und CA184-169 erhobenen Patientencharakteristika sowie die patientenrelevanten und für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte und deren Operationalisierungen sind insgesamt vergleichbar und werden im Folgenden aufgeführt:

### **Patientencharakteristika**

Die in den relevanten Studien CA184-178 und CA184-169 behandelten Patienten umfassen nicht vorbehandelte oder vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV; in CA184-178 jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und in CA184-169 erwachsene Patienten.

Für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind – unabhängig von Vorliegen und Art einer möglichen Vorbehandlung – verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Durch diese können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflusst werden (siehe auch Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 C). Neben diesen prognostisch relevanten Faktoren spielen ggf. weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften eine Rolle, von denen – wie z.B. der Serumspiegel der Laktatdehydrogenase (LDH) [26] – allgemein bekannt ist oder vermutet wird, dass sie das Ergebnis einer Therapie beeinflussen könnten.

Folgende wesentliche der zum Zeitpunkt des Einschlusses der Patienten in die Studien erhobenen Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften werden in Tabelle 4-32 dargestellt:

- Alter
- Anzahl und Art vorheriger Therapien (chirurgische Eingriffe (krebsbedingt), Radiotherapien, systemische Therapien)
- Ethnie
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe

- Performance Status (CA184-169: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); CA184-178: Karnofsky/Lansky)
- Region
- Serumspiegel der LDH
- Stadium der Erkrankung nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)

## **Patientenrelevante und für den Evidenztransfer relevante Endpunkte**

### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

### ***Morbidität***

- Krankheitsbedingte Symptome gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30<sup>1</sup>
  - Fatigue
  - Übelkeit und Erbrechen
  - Schmerz
  - Dyspnoe
  - Schlaflosigkeit
  - Appetitminderung
  - Obstipation
  - Diarrhoe
- Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)<sup>1</sup>

### ***Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30<sup>1</sup>
  - Gesundheitlicher Status insgesamt
  - Physikalische Funktion
  - Rollenfunktion
  - Emotionale Funktion
  - Kognitive Funktion
  - Soziale Funktion
- Generische Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D-Indexwert (utility score)<sup>1</sup>

### ***Verträglichkeit***

- Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegendes UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)***

#### *Patientenrelevanz/Relevanz für den Evidenztransfer*

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei Patienten mit soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, die unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel [27].

#### *Operationalisierung/Validität*

Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des Behandlungsbeginns mit Ipilimumab (CA184-178) bzw. dem Datum der Randomisierung (CA184-169) und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.

Die Darstellung der Ergebnisse des OS erfolgt aufgrund des einarmigen Designs und der geringen Patientenzahl der Studie CA184-178 für beide Studien jeweils deskriptiv für die für die Nutzenbewertung relevante zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab. Aufgrund der geringen Patientenzahl der mit dieser Dosierung behandelten Patienten in CA184-178 werden ergänzend für diese Studie und die Studie CA184-169 jeweils die Ergebnisse für die Dosierung von 10 mg/kg Ipilimumab dargestellt. Überlebenszeitkurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Es werden die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil der Patienten mit Ereignis an allen behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169) sowie die medianen Überlebenszeiten mit 2-seitigem 95 %-KI, berechnet nach Brookmeyer und Crowley, dargestellt. Weiterhin wird die 1-Jahres-Überlebensrate basierend auf den Kaplan-Meier Schätzern mit korrespondierendem 2-seitigen 95 %-KI, berechnet über eine Log-Log-Transformation, dargestellt.

Speziell für Immunonkologika beschreiben Überlebensraten sehr gut das mögliche Langzeitüberleben der Patienten.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der Endpunkt OS keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Zu zusätzlichen Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität siehe Abschnitt 4.2.5.4

## **Morbidität**

### ***Krankheitsbedingte Symptome – EORTC QLQ-C30***

#### *Patientenrelevanz/Relevanz für den Evidenztransfer*

Die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Morbidität wurde in der eingeschlossenen (Erwachsenen-)Studie anhand folgender Symptome beurteilt: Fatigue,

Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation und Diarrhoe.

#### *Operationalisierung/Validität*

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die morbiditätsrelevanten Symptomskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Die einzelnen Fragen zur Skala gesundheitlicher Status insgesamt werden auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bedeuten höhere Werte auf einer Skala eine Verbesserung der Funktionen [28]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [29] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [30] und Crizotinib [31] jeweils bei der Behandlung des NSCLC sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen [32, 33].

#### **Gesundheitszustand – VAS des EQ-5D**

##### *Patientenrelevanz/Relevanz für den Evidenztransfer*

Der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

##### *Operationalisierung/Validität*

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen reliabel und valide [34, 35]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem validen Patientenfragebogen erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen des onkologischen Arzneimittels Afatinib bei Behandlung von NSCLC bzgl. der Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden [36].

#### **Lebensqualität**

##### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30**

##### *Patientenrelevanz*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen (Erwachsenen-)Studie anhand folgender Endpunkte beurteilt: physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie gesundheitlicher Status insgesamt.

##### *Operationalisierung/Validität*

Operationalisiert wurde der Endpunkt durch die Funktionsskala gesundheitlicher Status insgesamt des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Die einzelnen Fragen zur Skala gesundheitlicher Status insgesamt werden auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bedeuten höhere Werte auf einer Skala eine Verbesserung der Funktionen [28]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [29] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [30] und Crizotinib [31] jeweils bei der Behandlung des NSCLC sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen [32, 33].

### ***Generische Lebensqualität – EQ-5D***

#### *Patientenrelevanz*

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

#### *Operationalisierung/Validität*

Als generisches Instrument wurde der Fragebogen EQ-5D verwendet. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in 5 Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Indexwert) beschreibt. Operationalisiert wurde der Endpunkt durch den EQ-5D-Indexwert. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen als reliabel und valide anerkannt worden [34, 35, 37].

### **Verträglichkeit**

#### ***Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegendes UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE***

#### *Patientenrelevanz/Relevanz für den Evidenztransfer*

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

#### *Operationalisierung/Validität*

Die unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftretenden UE wurden ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Behandlung (CA184-178) bzw. nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) (CA184-169) erhoben. Da in Studie CA184-169 kein Patient eine erneute Behandlung erhalten hat, handelte es sich bei der letzten Behandlung jeweils auch um die letzte Behandlung der Induktionsphase. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation (All Treated-Population), die alle Patienten umfasst, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde.

Die Darstellung der Ergebnisse der UE erfolgt aufgrund des einarmigen Designs und der geringen Patientenzahl der Studie CA184-178 für beide Studien deskriptiv jeweils für die für die Nutzenbewertung relevante zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab und ergänzend für die Dosierung von 10 mg/kg Ipilimumab zu Jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu Schwerwiegendem UE (SUE) sowie zu Therapieabbruch wegen UE jeglichen Grades (Grad 1-5, unbekannter Grad). Für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg werden die UE zudem jeweils nach den einzelnen Graden und auf Ebene der Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) nach einzelnen Graden dargestellt. Es werden jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil der Patienten mit Ereignis an allen behandelten Patienten dargestellt.

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

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>5</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

---

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegt jeweils eine Studie für pädiatrische Patienten (CA184-178) und erwachsene Patienten (CA184-169) vor, deren Ergebnisse im Rahmen des Evidenztransfers jeweils einzeln dargestellt werden. Daher werden keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

#### **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität**

---

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

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

### ***Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)***

Das Gesamtüberleben ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in onkologischen Studien, jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotenzial. Dieses ist über die letzten Jahre mit der Verfügbarkeit weiterer immunonkologischer sowie zielgerichteter und immer effektiverer Therapieoptionen immens angestiegen. Vor diesem Hintergrund ist eine alleinige Betrachtung des Gesamtüberlebens nicht sinnvoll und das Progressionsfreie Überleben (PFS) wird als weiterer relevanter Endpunkt angesehen. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben ebenfalls das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival, DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.“ [27].

PFS wird als relevante zusätzliche Analyse zum OS gesehen. BMS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen.

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des Behandlungsbeginns mit Ipilimumab (CA184-178) bzw. dem Datum der Randomisierung (CA184-169) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die vom Studienarzt nach den modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO) bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die Tumorbeurteilung zu Woche 12 ist aufgrund des Wirkmechanismus von Ipilimumab von besonderer Bedeutung, da eine durch Ipilimumab induzierte Immunantwort die Grundlage für ein klinisches Ansprechen ist. So schließt eine frühe Progression (d.h. vor Woche 12) eine Bewertung eines kompletten Ansprechens (Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechens (Partial Response, PR) oder einer stabilen Erkrankung (Stable Disease, SD) zu Woche 12 nicht aus. Hingegen schließt eine bestätigte Progression zu oder nach Woche 12 ein nachfolgendes komplettes oder partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung aus. Für Patienten, die bereits vor Woche 12 einen Progress haben und in einer nachfolgenden Beurteilung ein komplettes oder partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung, wird das Datum der Progression nach dem Ansprechen als Datum der Progression definiert, sofern dies vorhanden ist; andernfalls werden diese Patienten zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihres Behandlungsbeginns (CA184-178) bzw. ihrer Randomisierung (CA184-169) zensiert. Die Analysen zur Erhebung des Endpunkts PFS werden nicht auf die vor Beginn einer Folgetherapie erhobenen Tumorbeurteilungen beschränkt. Im Falle einer Tumorresektion nach Behandlungsbeginn werden Patienten jedoch zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung ihres Tumorstatus vor Resektion zensiert.

PFS wird hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Ereignis, des Anteils der Patienten mit Ereignis an allen behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169) sowie der medianen Zeiten bis zum Ereignis analog zur Analyse zum OS für die beiden Studien deskriptiv jeweils für die für die Nutzenbewertung relevante zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab und ergänzend für die Dosierung von 10 mg/kg Ipilimumab dargestellt. PFS wird analog zur Analyse für OS analysiert und dargestellt. Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der relevante Endpunkt PFS keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

***Objektives Ansprechen (Bestes Ansprechen insgesamt (Best Overall Response, BOR), Beste Gesamtansprechrates (Best Overall Response Rate, BORR), Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR))***

Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt [27]. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von B-MS als weiterer relevanter Endpunkt angesehen. Weiterhin stellt ORR neben PFS insbesondere nach einer noch relativ kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten mit gleicher Begründung wie für PFS einen sehr wichtigen und relevanten Endpunkt dar.

Zum Objektiven Ansprechen werden die Häufigkeiten in den Kategorien des Besten Ansprechens insgesamt (Best Overall Response, BOR), die Beste Gesamtansprechrates (Best Overall Response Rate, BORR) sowie die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) für die beiden Studien CA184-178 und CA184-169 deskriptiv jeweils für die Nutzenbewertung relevante zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab und ergänzend für die Dosierung von 10 mg/kg Ipilimumab dargestellt.

BOR ist definiert als das vom Studienarzt nach den modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO) bestimmte beste Ausmaß des Ansprechens (komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), partielles Ansprechen (Partial Response, PR), stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), Progression (Progressive Disease, PD) oder nicht bestimmbar), welches im Zeitraum zwischen dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab und dem Datum der letzten verfügbaren Beurteilung des Tumorstatus vor Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird. Die Analyse bezieht alle behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten (CA184-169) Patienten ein.

Die Tumorbeurteilung zu Woche 12 ist aufgrund des Wirkmechanismus von Ipilimumab von besonderer Bedeutung, da eine durch Ipilimumab induzierte Immunantwort die Grundlage für ein klinisches Ansprechen ist. So schließt eine frühe Progression (d.h. vor Woche 12) eine Bewertung eines kompletten oder partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung zu Woche 12 nicht aus. Hingegen schließt eine bestätigte Progression zu oder nach Woche 12 eine nachfolgende BOR als komplettes oder partielles Ansprechen oder als stabile Erkrankung aus.

Die BOR gilt als vom Prüfarzt bestätigt, wenn das komplette oder partielle Ansprechen durch eine erneute Beurteilung des Tumorstatus nach mindestens 4 Wochen das Ansprechen der ersten Beurteilung bestätigt. Für eine bestätigte Beurteilung als stabile Erkrankung ist eine Beurteilung als stabile Erkrankung (oder unbestätigtes partielles oder komplettes Ansprechen) zu Woche 12 ohne eine BOR eines kompletten oder partiellen Ansprechens oder einer Progression erforderlich.

BORR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestätigtem kompletten oder partiellen Ansprechen geteilt durch die Gesamtzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten (CA184-169) Patienten und wird in Prozent mit 95 % KI nach Clopper und Pearson dargestellt. DCR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestätigtem kompletten oder partiellen Ansprechen oder stabiler Erkrankung geteilt durch die Gesamtzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten (CA184-169) Patienten und wird in Prozent mit 95 % KI nach Clopper und Pearson dargestellt. Patienten mit fehlenden Tumorbewertungen oder nicht bestimmbareren Bewertungen werden in der Berechnung des BORR bzw. der DCR in der Gesamtzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten (CA184-169) berücksichtigt und somit als Non-Responder angesehen.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierungen unterliegt der Endpunkt Objektives Ansprechen keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

### **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Sicherheitsprofils**

#### ***Jegliche unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung (NW), NW Grad 3-4, Schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung (SNW), Therapieabbruch wegen NW***

UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen (Arzneimittelnebenwirkungen, NW), stellen gerade bei onkologischen Präparaten aufgrund der hohen Grund-Morbidität der Patienten einen relevanten Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie dar.

Die vom Prüfarzt dokumentierten Jeglichen NW, NW Grad 3-4, Schwerwiegenden NW (SNW) sowie Therapieabbrüche wegen NW jeglichen Grades (Grad 1-5, unbekannter Grad) werden, ausgenommen der Darstellung nach den einzelnen Graden und auf Ebene der Systemorganklassen (System Organ Class, SOC), analog zu den UE analysiert und dargestellt.

#### ***Mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes unerwünschtes Ereignis (immune-related Adverse Event, irUE) und Immunvermittelte unerwünschte Reaktion (immune-mediated Adverse Reaction, imUR)***

Immunonkologika können aufgrund ihres Wirkmechanismus mit dem Immunsystem in Verbindung stehende unerwünschte Ereignisse (immune-related Adverse Events, irUE) bzw. immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (immune-mediated Adverse Reactions, imUR) hervorrufen. Daher sind diese von besonderem Interesse und Schwere und Häufigkeit von

irUE/imUR sind für die Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie ebenso relevant wie deren Behandelbarkeit und Reversibilität. Das mögliche Auftreten von irUE/imUR wurde in den Studien besonders monitort; spezifische Richtlinien für den Umgang mit irUE/imUR waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation.

IrUE sind UE unbekannter Ätiologie, die mit dem Immunsystem in Verbindung stehen und vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend identifiziert werden. ImUR sind UE, die gemäß Beurteilung des Prüfarztes immunologischer Ätiologie sind. ImUR vermögen entzündliche Prozesse zu sein, die mit der Ipilimumab-Behandlung assoziiert sind. Die Beurteilung eines UE als imUR basiert auf einer retrospektiven Analyse des Prüfarztes unter Betrachtung der Gesamtsituation des Patienten (z.B. Begleittherapien, medizinische Vorgeschichte) sowie der Behandlung und des Behandlungsergebnisses des UE.

Die vom Prüfarzt dokumentierten irUE jeglichen Grades (Grad 1-5, unbekannter Grad) und imUR Grad 3-5 werden analog zu den UE analysiert und dargestellt, wobei die imUR nach Grad 3-4 und Grad 5 und auf Ebene der 6 Klassen Enterokolitis, Dermatitis, Endokrine Erkrankungen, Hepatitis, Neuropathien und Andere dargestellt werden.

Die Erfassung der oben aufgeführten irUE/imUR in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurden diese gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), die irUE anhand prädefinierter Listen von Begriffen (high-level group terms, high-level terms und preferred terms), erfasst, und der Schweregrad wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurden aufgrund der im Folgenden ausgeführten Begründungen keine Subgruppenanalysen durchgeführt:

Entsprechend der Dossievorlage sollen potentielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests untersucht werden, um zu zeigen, ob sich der Behandlungseffekt (Unterschied zwischen zwei Interventionen) zwischen den Subgruppen unterscheidet.

Aufgrund des Studiendesigns und der Darstellung der Studie CA184-178 und CA184-169 ist die Untersuchung von potentiellen Effektmodifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich. Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine einarmige Studie, in der die Patienten lediglich mit Ipilimumab, mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab und ergänzend mit der Dosierung von 10 mg/kg Ipilimumab, behandelt werden. Bei der Studie CA184-169 handelt es sich zwar um eine RCT, jedoch werden auch hier die Patienten lediglich mit Ipilimumab, mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab und mit der Dosierung von 10 mg/kg Ipilimumab, behandelt.

Für die pädiatrische Studie CA184-178 waren keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant [38].

Gemäß dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG (Version 5.0) werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls für einen Endpunkt jede Subgruppe mindestens 10 Ereignisse oder Ergebnisse von mindestens 10 Personen vorliegen [24]. In der Studie CA184-178 wurden aber insgesamt nur 4 Patienten mit der für die Nutzenbewertung relevanten Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab und 8 Patienten mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelt.

Für die Studie CA184-169 wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) a priori definierte Subgruppen geplant. Diese wurden auf Basis von demographischen und prognostischen Faktoren (Alter, Geschlecht, Rasse, Hirnmetastasen, weibliches Alter, M-Stage, ECOG-PS,

Melanom-Vorbehandlung und Baseline LDH) bestimmt und wie geplant durchgeführt. Die resultierenden Analysen können jedoch nicht zur Untersuchung von Effektmodifikationen herangezogen werden, da die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab und die Dosierung von 10 mg/kg Ipilimumab in diesem Dossier nicht vergleichend, sondern lediglich ergänzend dargestellt werden. Auf eine Darstellung dieser Ergebnisse in Modul 4 wird deshalb verzichtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>8</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>9</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>10</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>11</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

---

<sup>8</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>13</sup>.

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

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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

### **4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen

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

zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)

– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.2)

– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

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

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 03.01.2018. Es wurde keine relevante RCT identifiziert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde.	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

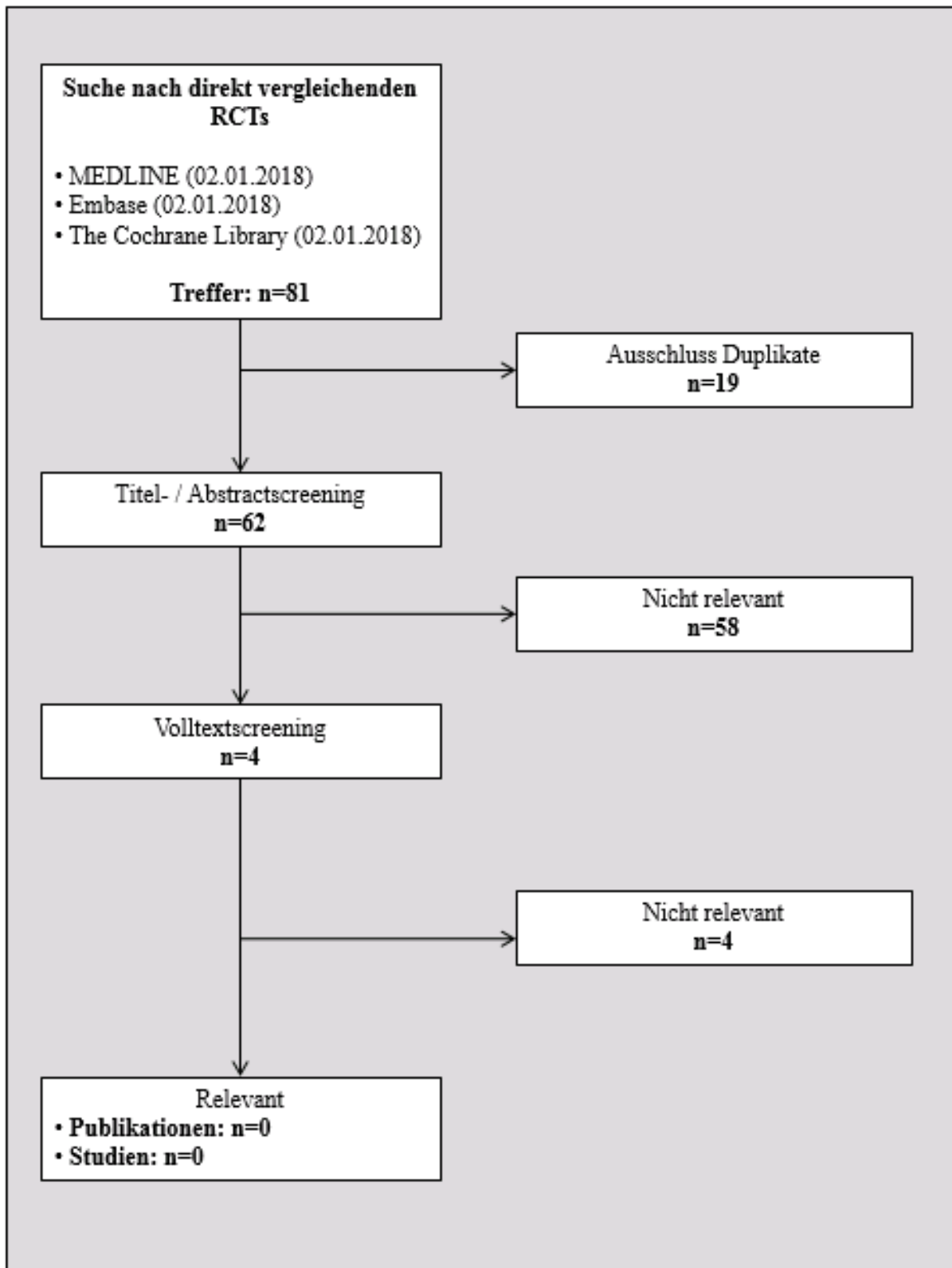


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-8 haben den Stand vom 03.01.2018. Es wurde keine relevante RCT bei der Suche in Studienregistern identifiziert.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>(a)</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>(b)</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>(c)</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.	-	-	-	-	-	-
<p>(a) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>(b) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>(c) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Für den im Rahmen des Nutznachweises erfolgenden Evidenztransfer von Ergebnissen erwachsener auf jugendliche Patienten werden Erwachsenen-Daten aus der RCT CA184-169 herangezogen; eine systematische Recherche nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Erwachsenen wurde mit der in Abschnitt 4.2.1 aufgeführten Begründung nicht durchgeführt. Da die Studie aber nicht als RCT per se betrachtet wird, sondern als für den Evidenztransfer relevante Studie, wird die Studie zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossene Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

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

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

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

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

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

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

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkte xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
-	-

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

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

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet*

*gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

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

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

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

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

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

Entfällt, da keine relevante pädiatrische RCT für den Nutznachweis identifiziert wurde. Die für den Evidenztransfer relevante Erwachsenen-Studie, RCT CA184-169, wird zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

## **4.3.2 Weitere Unterlagen**

### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Entfällt. Da keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde keine Informationsbeschaffung für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.**

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

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

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

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

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen wurde und keine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.*

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen wurde.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen wurde.

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

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen wurde.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Entfällt, da keine nicht randomisierte vergleichende Studie als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen wurde.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Expanded Access Program Italy	nein	ja	abgeschlossen	06/2010 – 01/2012	Ipi 3 mg/kg q3wk i.v. bis zu 4 Dosen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA184-042	nein	ja	abgeschlossen	07/2008 – 10/2012	Ipi 10 mg/kg q3wk bis zu 4 Dosen im Induktionsregimen, danach 10 mg/kg q12wk
CA184-045	nein	ja	abgeschlossen	07/2007 – 06/2013	Ipi 3 mg/kg q3wk bis zu 4 Dosen im Induktionsregimen, danach 3 mg/kg q12wk abhängig vom Therapieansprechen
CA184-070	ja	ja	abgeschlossen	09/2008 – 11/2015	<u>Studienteil I</u> <u>Dosiseskalation:</u> Ipilimumab 1 bis 10 mg/kg q3wk i.v. bis zu 4 Dosen bis DLT oder Progress <u>Studienteil II</u> <u>Kohorten-Expansion:</u> Ipilimumab MTD (oder höchste registrierte Dosis wenn MTD nicht erreicht wurde)
CA184-178	ja	ja	abgebrochen <sup>(a)</sup>	04/2013 – 06/2016 (vorzeitig beendet) Ursprünglich geplantes Ende der Studie: 06/2018	Ipi 10 mg/kg q3wk i.v. bis zu 4 Dosen bis Amendment 04 (21.05.2014) Ipi 3 mg/kg q3wk i.v. bis zu 4 Dosen seit Amendment 04 (21.05.2014)
CA184-367	nein	ja	abgeschlossen	10/2013 – 04/2016	Ipi 3 mg/kg
CA184-438	nein	ja	laufend	08/2015 – voraussichtlich 08/2018	Ipi 3 mg/kg q3wk i.v. bis zu 4 Dosen im Induktionsregimen
<p>DLT = Dosislimitierenden Toxizität (Dose-Limiting Toxicities); Ipi = Ipilimumab; i.v. = intravenös; MTD = Maximal verträgliche Dosis (Maximum Tolerated Dosis); q x wk = alle x Wochen</p> <p>(a) Die Studie wurde wegen Rekrutierungsproblemen auf Empfehlung des Datenkontrollkomitees vorzeitig beendet.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-26 haben den Stand vom 03.01.2018.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Expanded Access Program Italy	Abgeschlossenes Expanded Access Programm, Kriterium der Datenquelle nicht erfüllt Das Kriterium der Datenquelle ist nicht erfüllt: Für das Expanded Access Program Italy liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse vor [39].
CA184-042	Abgeschlossene Studie, falsche Intervention (Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg)
CA184-045	Abgeschlossene Studie, falscher Studientyp (Nur 1 Patient < 18 Jahre in der Studienpopulation)
CA184-070	Abgeschlossene Studie, falsche Intervention (Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg)
CA184-367	Abgeschlossene Studie, Kriterium der Datenquelle nicht erfüllt Das Kriterium der Datenquelle ist nicht erfüllt: Für die abgeschlossene Studie liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse vor.
CA184-438	Laufende Studie, Kriterium der Datenquelle nicht erfüllt Das Kriterium der Datenquelle ist nicht erfüllt: Für die laufende Studie liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Ergebnisse vor.

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

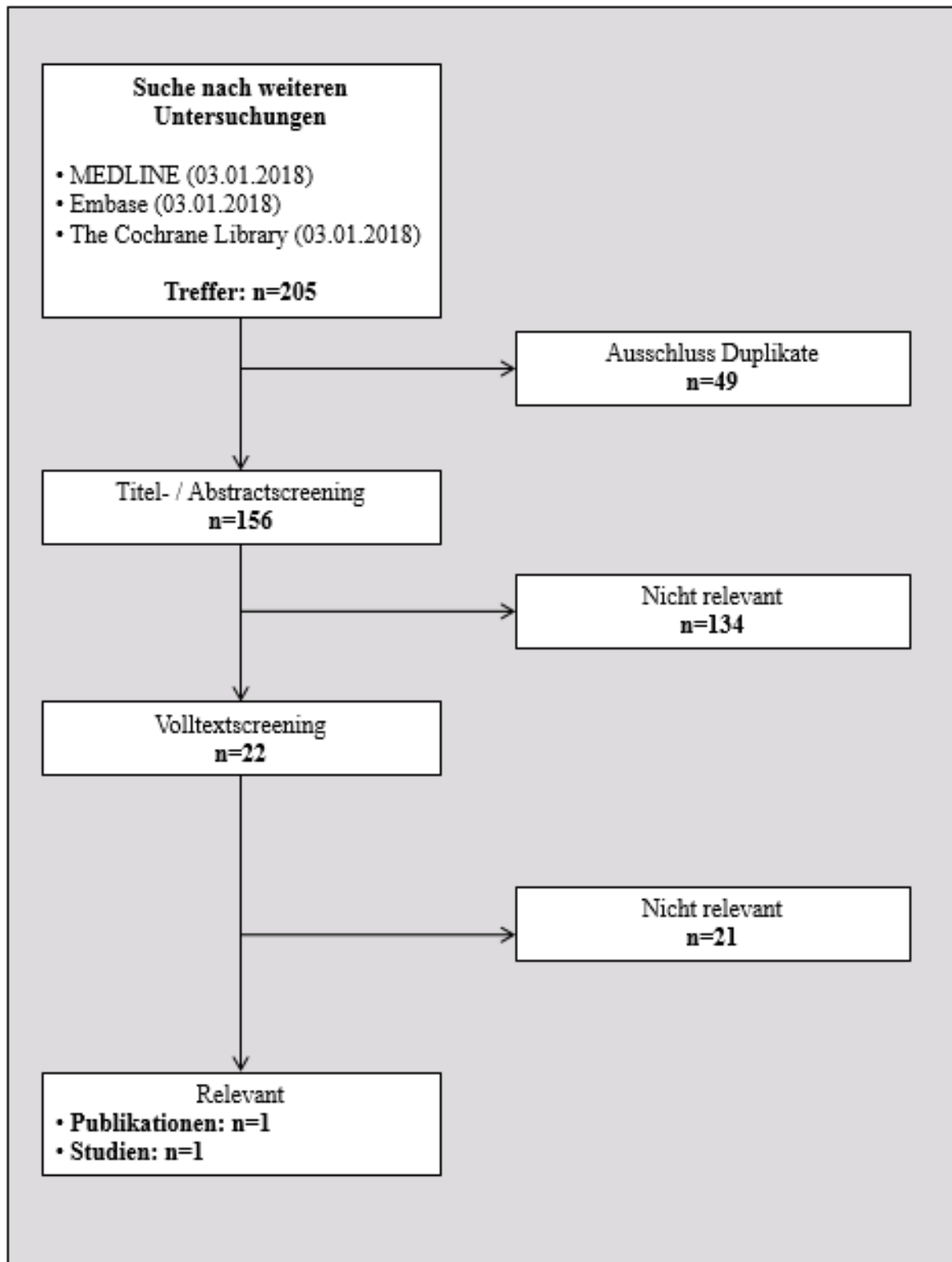


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>(a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
CA184-178	Clinicaltrials.gov Register [40, 41] ICTRP WHO Register [42, 43] EU Clinical Trials Register [44, 45] PharmNet.Bund Register [46]	ja	ja	abgebrochen <sup>(b)</sup>
<p>(a) Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>(b) Die Studie wurde wegen Rekrutierungsproblemen auf Empfehlung des Datenkontrollkomitees vorzeitig beendet.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-28 haben den Stand vom 03.01.2018. Die laut Tabelle 4-28 relevante Studie CA184-178 wurde in 4 Studienregistern gefunden.

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>(a)</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>(b)</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>(c)</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Pädiatrische Studie</b>						
CA184-178	ja	ja	nein	ja [38]	ja [40-46]	ja [47, 48]
<b>Erwachsenen-Studie für den Evidenztransfer<sup>(d)</sup></b>						
CA184-169	nein	ja	nein	ja [17, 49]	ja [50-54]	ja [16, 55]
<p>(a) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>(b) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>(c) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>(d) Für den im Rahmen des Nutznachweises erfolgenden Evidenztransfer von Ergebnissen erwachsener auf jugendliche Patienten werden Erwachsene-Daten aus der RCT CA184-169 herangezogen; eine systematische Recherche nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Erwachsenen wurde mit der in Abschnitt 4.2.1 aufgeführten Begründung nicht durchgeführt. Da die Studie aber nicht als RCT per se betrachtet wird, sondern als für den Evidenztransfer relevante Studie, wird die Studie zusammen mit der einarmigen pädiatrischen Studie CA184-178 im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p>						

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CA184-178 und CA184-169

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA184-178	nicht randomisiert, multizentrisch, offen, einarmig, Phase-II	Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom (Stadium III oder IV)	Ipilimumab (N = 12) <sup>(1)</sup> 3 mg/kg Ipilimumab (N = 4) 10 mg/kg Ipilimumab (N = 8)	<u>Screening:</u> bis zu 14 Tage vor Behandlungsbeginn <u>Behandlungsphase</u> 3 mg/kg Ipilimumab 4 Dosen q3wk bzw. 10 mg/kg Ipilimumab 4 Dosen q3wk <u>Behandlungsdauer</u> 3 mg/kg Ipilimumab: Median 4 Dosen (2; 4) 10 mg/kg Ipilimumab: Median 3 Dosen (1; 4) <u>Beobachtungsdauer</u> <sup>(2)</sup> Median Follow-up für OS: 3 mg/kg Ipilimumab: 15,18 Monate (8,9; 18,2) 10 mg/kg Ipilimumab: 25,02 Monate (5,2; 32,8)  Alle behandelten Patienten wurden zum Studienende ≥ 1 Jahr nachbeobachtet.	11 Studienzentren in Nordamerika und Europa (Belgien (1), Dänemark (1), Frankreich (3), Spanien (1), USA (5)) <u>Beginn/Auswertungszeitpunkt:</u> 04/2013 – 06/2016 (Studienbeginn bis zum vorzeitigen Studienende <sup>(3)</sup> ; ursprünglich geplantes Studienende: 06/2018)	<u>Primäre EP</u> alle bezüglich 3 mg/kg-Dosierung: 1-Jahres-Überlebensrate Sicherheit/Verträglichkeit, insbesondere schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR) vom Grad 3-5 <u>Sekundäre EP</u> alle bezüglich 3 mg/kg-Dosierung: Krankheitskontrollrate (DCR) (nach mWHO) Progressionsfreies Überleben (PFS) (nach mWHO) Beste Gesamtansprechrates (BORR) (nach mWHO) Gesamtüberleben (OS)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
				<u>Toxizität/Progress (Follow-up)</u> Follow-up bis 90 Tage nach Behandlungsende für UE bzw. bis Progress <u>OS (Follow-up)</u> Alle 12 Wochen bis zum primären Endpunkt, danach alle 24 Wochen		<u>Explorative EP</u> Pharmakokinetik (PK) und Expositions-Wirkungs-Beziehung von Ipilimumab Immunmodullierende Aktivität
CA184-169	randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, doppelblind, Phase-III	Erwachsene mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom (Stadium III oder IV)	3 mg/kg Ipilimumab (N = 362) 10 mg/kg Ipilimumab (N = 365)	<u>Behandlungsphase</u> 3 mg/kg Ipilimumab 4 Dosen q3wk 10 mg/kg Ipilimumab 4 Dosen q3wk <u>Behandlungsdauer</u> 3 mg/kg Ipilimumab Median: 4 Dosen (1; 11) 10 mg/kg Ipilimumab Median: 4 Dosen (1; 12) <u>Beobachtungsdauer<sup>(2)</sup></u> Median Follow-up für OS: 3 mg/kg Ipilimumab: 11,19 Monate (0,1; 45,8)	87 Studienzentren in 21 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich) <u>Beginn/Auswertungszeitpunkt:</u> 02/2012 – 03/2016	<u>Primärer EP</u> Gesamtüberleben (OS) <u>Sekundäre EP</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) (nach mWHO) Beste Gesamtansprechrte (BORR) (nach mWHO) Krankheitskontrollrate (DCR) (nach mWHO) Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) (nach mWHO) Dauer der stabilen Erkrankung (DoSD) (nach mWHO)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				10 mg/kg Ipilimumab: 14,49 Monate (0,6; 46,6) <u>Toxizität/Progress (Follow-up)</u> Follow-up bis 90 Tage nach Behandlungsende für UE bzw. bis Progress <u>OS (Follow-up)</u> Alle 12 Wochen bis zum primären Endpunkt, danach alle 24 Wochen		Langzeit- Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben OS bei Patienten mit Hirnmetastasen Sicherheit/Verträglichkeit (UE) Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D) Biomarker Immunogenität von Ipilimumab <u>Explorative EP</u> PFS (nach irRC) BORR (nach irRC) DCR (nach irRC) DOR (nach irRC) DoSD (nach irRC)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
<p>BORR = Beste Gesamtansprechrage (Best Overall Response Rate); DCR = Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR = Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response); DoSD = Dauer der stabilen Erkrankung (Duration of Stable Disease); EP = Endpunkt; imUR = Immunvermittelte unerwünschte Reaktion (immune-mediated Adverse Reaction); irRC = Definierte Response-Kriterien (immune-related Response Criteria); kg = Kilogramm; mg = Milligramm; mWHO = Modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK = Pharmakokinetik; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p> <p>(1) In der Studie CA184-178 gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen von Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg), dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich <i>a priori</i> geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.</p> <p>(2) Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Behandlung (CA184-178) bzw. dem Datum der Randomisierung (CA184-169) und dem Datum, für das bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren (für noch lebende Patienten) oder dem Datum des Todes.</p> <p>(3) Aufgrund von Rekrutierungsproblemen über den geplanten Rekrutierungszeitraum von 3,5 Jahren wurde die Studie auf Empfehlung des Datenkontrollkomitees vorzeitig beendet.</p>						

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CA184-178 und CA184-169

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CA184-178	Ipilimumab 3 mg/kg KG oder Ipilimumab 10 mg/kg KG als 90-minütige intravenöse Infusion jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen <sup>(1)</sup>	Nicht zutreffend aufgrund des einarmigen Designs der Studie. <sup>(2)</sup>	Eine Vorbehandlung mit auf CTLA-4, PD-1, PD-L1 oder CD137 gerichtete Substanzen war nicht zugelassen. Eine vorherige adjuvante Therapie war zulässig. Es gab keine Einschränkung der Anzahl an vorherigen Melanomtherapien.
CA184-169	3 mg/kg Ipilimumab als 90-minütige intravenöse Infusion jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen <sup>(1)</sup>	10 mg/kg Ipilimumab als 90-minütige intravenöse Infusion jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen <sup>(1)</sup>	Eine Vorbehandlung mit BRAF-, CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- oder CD137-Inhibitoren war nicht zugelassen. Eine vorherige adjuvante Therapie war zulässig. Es gab keine Einschränkung der Anzahl an vorherigen Melanomtherapien.
<p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CD = Cluster of Differentiation; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1= Programmed Death-Ligand 1</p> <p>(1) Die für die Nutzenbewertung relevanten Daten und Ergebnisse der Studien CA184-178 und CA184-169 beziehen sich auf die mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten gemäß der in Deutschland zugelassenen Dosierung. Aufgrund der geringen Anzahl an mit dieser Dosierung behandelten Patienten in der Studie CA184-178 werden ergänzend für beide Studien auch die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt.</p> <p>(2) In der Studie CA184-178 gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen von Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg), dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich <i>a priori</i> geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.</p>			

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CA184-178 und CA184-169

Populationscharakteristika	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727
<b>Alter [Jahre]</b>						
Mittelwert (SD)	13,3 (1,89)	14,9 (0,64)	14,3 (1,37)	60,7 (13,22)	58,6 (14,52)	59,7 (13,92)
Median	12,5	15,0	15,0	62,0	62,0	62,0
Min; Max	12; 16	14; 16	12; 16	23; 89	19; 88	19; 89
<b>Größe zu Studienbeginn [cm]</b>						
N	4	8	12	349	348	697
Mittelwert (SD)	154,18 (8,32)	170,48 (12,34)	165,04 (13,42)	170,83 (9,140)	170,69 (10,486)	170,76 (9,829)
Median	155,40	177,10	160,60	170,20	170,00	170,00
Min; Max	143,5; 162,4	154,0; 182,3	143,5; 182,3	143,0; 198,0	142,0; 201,0	142,0; 201,0
<b>Gewicht zu Studienbeginn [kg]</b>						
N	4	8	12	361	365	726
Mittelwert (SD)	65,55 (19,66)	64,28 (4,87)	64,70 (10,99)	79,25 (17,325)	80,32 (17,702)	79,78 (17,512)
Median	62,60	64,85	64,85	78,00	79,20	79,00
Min; Max	45,7; 91,3	57,1; 71,6	45,7; 91,3	40,0; 157,8	37,8; 160,0	37,8; 160,0
<b>Geschlecht [n (%)]</b>						
weiblich	2 (50,0)	3 (37,5)	5 (41,7)	131 (36,2)	146 (40,0)	277 (38,1)
männlich	2 (50,0)	5 (62,5)	7 (58,3)	231 (63,8)	219 (60,0)	450 (61,9)

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

Populationscharakteristika	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727
<b>Ethnie [n (%)]</b>						
weiß	3 (75,0)	8 (100,0)	11 (91,7)	359 (99,2)	361 (98,9)	720 (99,0)
schwarz/afroamerikanisch	1 (25,0)	0	1 (8,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
asiatisch	0	0	0	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,4)
amerik. Indianer/Alaska	0	0	0			
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0	0	0			
andere	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
nicht berichtet	0	0	0	0	0	0
<b>Region [n (%)]<sup>(3)</sup></b>						
Afrika				4 (1,1)	3 (0,8)	7 (1,0)
Asien				2 (0,6)	2 (0,5)	4 (0,6)
Australien				23 (6,4)	16 (4,4)	39 (5,4)
Europa (EU)	3 (75,0)	3 (37,5)	6 (50,0)	298 (82,3)	314 (86,0)	612 (84,2)
Nordamerika	1 (25,0)	5 (62,5)	6 (50,0)	35 (9,7)	25 (6,8)	60 (8,3)
Südamerika				0	5 (1,4)	5 (0,7)
<b>LDH zu Studienbeginn (Erhöhung definiert als &gt; ULN) [n (%)]</b>						
erhöht	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	136 (37,6)	133 (36,4)	269 (37,0)
normal	3 (75,0)	7 (87,5)	10 (83,3)	219 (60,5)	222 (60,8)	441 (60,7)
nicht berichtet	0	0	0	7 (1,9)	10 (2,7)	17 (2,3)

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

Populationscharakteristika	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727
<b>LDH zu Studienbeginn (Erhöhung definiert als &gt; 2 x ULN) [n (%)]</b> erhöht normal nicht berichtet	N.A.	N.A.	N.A.	49 (13,5) 306 (84,5) 7 (1,9)	34 (9,3) 321 (87,9) 10 (2,7)	83 (11,4) 627 (86,2) 17 (2,3)
<b>Karnofsky-/Lansky- Performance-Status zu Studienbeginn [n (%)]</b> 100 90 nicht berichtet	4 (100,0) 0 0	5 (62,5) 3 (37,5) 0	9 (75,0) 3 (25,0) 0	N.A.	N.A.	N.A.
<b>ECOG Performance Status lt. CRF [n (%)]</b> 0 1 nicht berichtet	N.A.	N.A.	N.A.	253 (69,9) 109 (30,1) 0	262 (71,8) 103 (28,2) 0	515 (70,8) 212 (29,2) 0
<b>Zeit seit erster Diagnose des malignen Melanoms bis zur ersten Behandlung mit Ipilimumab (Monate) [n (%)]</b> N Mittelwert (SD) Median Min; Max	4 20,35 (18,46) 12,55 8,7; 47,6	8 11,58 (7,79) 10,45 2,8; 27,2	12 14,50 (12,26) 10,45 2,8; 47,6	361 50,22 (58,663) 31,64 0,5; 414,0	363 47,12 (60,580) 28,39 0,4; 510,0	724 48,66 (59,611) 29,63 0,4; 510,0

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

Populationscharakteristika	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727
<b>Zeit seit Diagnose des fortgeschrittenen Melanoms bis zur ersten Behandlung mit Ipilimumab (Monate)</b> [n (%)]				N.A.	N.A.	N.A.
Mittelwert (SD)	3,80 (3,40)	2,21 (1,81)	2,74 (2,42)			
Median	3,20	1,75	2,35			
Min; Max	0,5; 8,3	0,5; 5,3	0,5; 8,3			
<b>Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Diagnose des fortgeschrittenen Melanoms</b> [n (%)]				N.A.	N.A.	N.A.
I	0	0	0			
II	3 (75,0)	0	3 (25,0)			
III	0	6 (75,0)	6 (50,0)			
IV	1 (25,0)	2 ( 25,0)	3 (25,0)			
<b>Stadium der Erkrankung nach AJCC (Version 7) zu Studienbeginn</b> [n (%)]						
III	0	2 (25,0)	2 (16,7)	35 (9,7)	35 (9,6)	70 (9,6)
IV	4 (100,0)	6 (75,0)	10 (83,3)	327 (90,3)	330 (90,4)	657 (90,4)
<b>Vorherige systemische Therapie</b> [n (%)]						
ja	3 (75,0)	4 (50,0)	7 (58,3)	205 (56,6)	206 (56,4)	411 (56,5)
nein	1 (25,0)	4 (50,0)	5 (41,7)	157 (43,4)	159 (43,6)	316 (43,5)

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

Populationscharakteristika	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727
<b>Anzahl vorheriger systemischer Therapien [n (%)]<sup>(4)</sup></b>						
1	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	109 (30,1)	107 (29,3)	216 (29,7)
2	2 (50,0)	1 (12,5)	3 (25,0)	59 (16,3)	57 (15,6)	116 (16,0)
3	0	1 (12,5)	1 (8,3)	20 (5,5)	20 (5,5)	40 (5,5)
4	0	0	0	9 (2,5)	12 (3,3)	21 (2,9)
>4	0	1 (12,5)	1 (8,3)	8 (2,2)	10 (2,7)	18 (2,5)

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

<b>Art vorheriger systemischer Therapien [n (%)]</b>						
Antineoplastika	N.A.	N.A.	N.A.	0	3 (0,8)	3 (0,4)
Antineoplastische Prüfpräparate	N.A.	N.A.	N.A.	13 (3,6)	9 (2,5)	22 (3,0)
Bevacizumab	N.A.	N.A.	N.A.	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,4)
Bleomycin/Doxorubicin/ Vinbalstin/Dacarbazin	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Bleomycin	N.A.	N.A.	N.A.	0	5 (1,4)	5 (0,7)
Carboplatin	N.A.	N.A.	N.A.	9 (2,5)	8 (2,2)	17 (2,3)
Carmustin	N.A.	N.A.	N.A.	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Carpla/Taxol	N.A.	N.A.	N.A.	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Cisplatin	0	1 (12,5)	1 (8,3)	16 (4,4)	29 (27,9)	45 (6,2)
Cisplatin/Dacarbazin/ Vinblastin	N.A.	N.A.	N.A.	2 (0,6)	0	2 (0,3)
Cisplatin/Dacarbazin/ Vindesin	N.A.	N.A.	N.A.	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (0,6)
Cyclophosphamid	N.A.	N.A.	N.A.	0	2 (0,5)	2 (0,3)
Cytarabin	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Dabrafenib+Trametinib	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
Dexamethason	1 (25,0)	0	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
Dacarbazin	0	2 (25,0)	2 (16,7)	103 (28,5)	110 (30,1)	213 (29,3)
Dasatinib	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Denileukindiftitox	N.A.	N.A.	N.A.	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Docetaxel	N.A.	N.A.	N.A.	3 (0,8)	0	3 (0,4)
Doxorubicin	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Epirubicin	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Fluorouracil	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Fotemustine	N.A.	N.A.	N.A.	25 (6,9)	20 (5,5)	45 (6,2)
Hochdosis-Interferon	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
Imatinib	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Interferon	N.A.	N.A.	N.A.	58 (16,0)	54 (14,8)	122 (15,4)

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

Populationscharakteristika	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727
Interferon alfa	2 (50,0)	0	2 (16,7)	12 (3,3)	17 (4,7)	29 (4,0)
Interferon alfa 2b	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
Ipilimumab	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Krebsimpfstoff	N.A.	N.A.	N.A.	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Letrozol	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Lomustin	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Melphalan	N.A.	N.A.	N.A.	4 (1,1)	7 (1,9)	11 (1,5)
Niedrigdosis-Interferon	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
Nilotinib	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Paclitaxel	N.A.	N.A.	N.A.	15 (4,1)	10 (2,7)	25 (3,4)
Pazopanib	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Peginterferon alfa 2b	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
Prüfpräparate	N.A.	N.A.	N.A.	4 (1,1)	4 (1,1)	8 (1,1)
Tamoxifen	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Temozolomid	1 (25,0)	0	1 (8,3)	19 (5,2)	30 (8,2)	49 (6,7)
Trastuzumab	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Vemurafenib	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	N.A.	N.A.	N.A.
Vinblastin	N.A.	N.A.	N.A.	5 (1,4)	9 (5,2)	14 (1,9)
Vincristin	N.A.	N.A.	N.A.	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Vindesin	0	1 (12,5)	1 (8,3)	4 (1,1)	4 (1,1)	8 (1,1)
<b>Vorherige Radiotherapie [n (%)]</b>						
ja	0	1 (12,5)	1 (8,3)	96 (26,5)	107 (29,3)	203 (27,9)
nein	4 (100,0)	7 (87,5)	7 (91,7)	266 (73,5)	258 (70,7)	524 (72,1)

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

Populationscharakteristika	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727
<b>Anzahl vorheriger Radiotherapien [n (%)]<sup>(5)</sup></b>						
1	0	1 (12,5)	1 (8,3)	73 (20,2)	81 (22,2)	154 (21,2)
2	0	0	0	14 (3,9)	19 (5,2)	33 (4,5)
3	0	0	0	6 (1,7)	5 (1,4)	11 (1,5)
4	0	0	0	3 (0,8)	1 (0,3)	4 (0,6)
>4	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,1)
<b>Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]</b>						
ja	4 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	346 (95,6)	359 (98,4)	705 (97,0)
nein	0	0	0	16 (4,4)	6 (1,6)	22 (3,0)
<b>Anzahl vorheriger (krebsbedingter) chirurgischer Eingriffe [n (%)]<sup>(6)</sup></b>						
1	0	0	0	47 (13,0)	54 (14,8)	101 (13,9)
2	1 (25,0)	2 (25,0)	3 (25,0)	76 (21,0)	78 (21,4)	154 (21,2)
3	0	1 (12,5)	1 (8,3)	67 (18,5)	77 (21,1)	144 (19,8)
4	0	2 (25,0)	2 (16,7)	68 (18,8)	64 (17,5)	132 (18,2)
>4	3 (75,0)	3 (37,5)	6 (50,0)	88 (24,3)	86 (23,6)	174 (23,9)

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

Populationscharakteristika	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; cm = Zentimeter; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = Europäische Union; kg = Kilogramm; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; mg = Milligramm; Min = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erhoben/verfügbar; ULN = oberer Normalwert (Upper Limit of Normal); SD = Standardabweichung (Standard Deviation)</p> <p>(1) In der Studie CA184-178 gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen von Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg), dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich <i>a priori</i> geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.</p> <p>(2) Die für die Nutzenbewertung relevanten Daten und Ergebnisse der Studien beziehen sich auf die mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten gemäß der in Deutschland zugelassenen Dosierung. Aufgrund der geringen Anzahl an mit dieser Dosierung behandelten Patienten in der Studie CA184-178 werden ergänzend für beide Studien auch die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt.</p> <p>(3) CA184-178 wurde nur in Europa und Nordamerika durchgeführt.</p> <p>(4) Es sind nur Patienten mit vorheriger systemischer Therapie berücksichtigt. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169) Patienten.</p> <p>(5) Es sind nur Patienten mit vorheriger Radiotherapie berücksichtigt. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169) Patienten.</p> <p>(6) Es sind nur Patienten mit vorherigen chirurgischen Eingriffen (krebsbedingt) berücksichtigt. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169) Patienten.</p>						

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

Tabelle 4-33: Folgetherapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CA184-178 und CA184-169

Folgetherapie	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4 <sup>(3)</sup>	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8 <sup>(3)</sup>	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12 <sup>(3)</sup>	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362 <sup>(3)</sup>	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365 <sup>(3)</sup>	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727 <sup>(3)</sup>
	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>
Patienten mit Folgetherapien <sup>(5)</sup>	4 (100,0)	6 (75,0)	10 (83,3)	170 (47,0)	157 (43,0)	327 (45,0)
Nachfolgende Radiotherapie						
• Ja	1 (25,0)	4 (50,0)	5 (41,7)	69 (19,1)	54 (14,8)	123 (16,9)
• Nein	3 (75,0)	4 (50,0)	7 (58,3)	293 (80,9)	311 (85,2)	604 (83,1)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff						
• Ja	0	1 (12,5)	1 (8,3)	46 (12,7)	49 (13,4)	95 (13,1)
• Nein	4 (100,0)	7 (87,5)	11 (91,7)	316 (87,3)	316 (86,6)	632 (86,9)
Nachfolgende systemische Therapie	4 (100,0)	6 (75,0)	10 (83,3)	136 (37,6)	131 (35,9)	267 (36,7)
• Nachfolgende Immunotherapie (PD-1-inhibierende Antikörper/ CTLA4-inhibierende Antikörper)	4 (100,0)	6 (75,0)	10 (83,3)	27 (7,5)	27 (7,4)	54 (7,4)
○ Nivolumab	1 (25,0)	0	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
○ Nivolumab+Ipilimumab	1 (25,0)	0	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
○ Pembrolizumab	2 (50,0)	3 (37,5)	5 (41,7)	N.A.	N.A.	N.A.
• Chemotherapie	0	3 (37,5)	3 (25,0)	84 (23,2)	71 (19,5)	155 (21,3)
○ Aldesleukin	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
○ Paclitaxel	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
○ Temozolomid	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
• Nachfolgende Immuntherapie und Chemotherapie	N.A.	N.A.	N.A.	24 (6,6)	30 (8,2)	54 (7,4)

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

Folgetherapie	CA184-178 <sup>(1)</sup> (Jugendliche 12-17 Jahre)			CA184-169 (Erwachsene)		
	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 4 <sup>(3)</sup>	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 8 <sup>(3)</sup>	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 12 <sup>(3)</sup>	3 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 362 <sup>(3)</sup>	10 mg/kg Ipilimumab <sup>(2)</sup> N = 365 <sup>(3)</sup>	Gesamt- population <sup>(2)</sup> N = 727 <sup>(3)</sup>
	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>	n (%) <sup>(4)</sup>
• BRAF-Inhibitor/MEK/NRAS Inhibitor	3 (75,0)	1 (12,5)	4 (33,3)	N.A.	N.A.	N.A.
○ Dabrafenib	1 (25,0)	0	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
○ Trametinib	1 (25,0)	0	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.
○ Dabrafenib+Trametinib	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	N.A.	N.A.	N.A.
• Andere zugelassene Therapien	0	1 (12,5)	1 (8,3)	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (0,6)
○ Fotemustin	0	1 (12,5)	1 (8,3)	N.A.	N.A.	N.A.

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; kg = Kilogramm; MEK/NRAS = mitogen-activated protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; mg = Milligramm; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erhoben/verfügbar; PD-1 = Programmed cell death protein 1

(1) In der Studie CA184-178 gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen von Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg), dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.

(2) Die für die Nutzenbewertung relevanten Daten und Ergebnisse der Studie CA184-178 beziehen sich auf die mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten gemäß der in Deutschland zugelassenen Dosierung. Aufgrund der geringen Anzahl an mit dieser Dosierung behandelten Patienten in der Studie CA184-178 werden ergänzend auch die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt.

(3) Alle behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169).

(4) Die Prozentangaben beziehen sich auf alle behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169).

(5) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben (CA184-178 und CA184-169). Patienten können eine Art der Folgetherapie mehrmals erhalten haben (CA184-178).

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

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

## **Studie CA184-178**

### *Studienziel*

Mit der Studie CA184-178 sollte die Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie mit Ipilimumab bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem (ausgenommen CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- oder CD-137-Inhibitoren) oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV untersucht werden.

Primäres Ziel der Studie war die Bestimmung der Überlebensrate nach einem Jahr und die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit, insbesondere die Häufigkeit des Auftretens schwerwiegender immunvermittelter unerwünschter Reaktionen (immune-mediated Adverse Reactions, imUR) vom Grad 3 – 5. Sekundäre Ziele waren die Bestimmung der Besten Gesamtansprechrate (Best Overall Response Rate, BORR), der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), des Progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) sowie des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS). Primäre und sekundäre Ziele waren definiert für die Patienten mit der 3 mg/kg-Dosierung. Die Ergebnisse für die Patienten mit der 10 mg/kg-Dosierung wurden ergänzend erhoben.

Weiterhin wurden exploratorisch die Pharmakokinetik, das immunogene Potenzial von Ipilimumab sowie die Expositions-Wirkungs-Beziehung anhand spezifischer Maßzahlen, Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte, serumlösliche Faktoren und die periphere T-Zell-Aktivierung als prädiktive oder pharmakodynamische Biomarker der klinischen Wirksamkeit oder Sicherheit von Ipilimumab in dieser Patientenpopulation untersucht.

### *Studiendesign*

Die Studie CA184-178 wurde als nicht randomisierte, multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie durchgeführt. In der Studie gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg), dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.

An der Studie waren 11 Studienzentren in Europa (Belgien (1), Dänemark (1), Frankreich (3), Spanien (1)) und Nordamerika (5) beteiligt. In die Studie wurden Jugendliche im Alter von 12

bis < 18 Jahre mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV eingeschlossen.

Die Studie CA184-178 war aufgeteilt in 5 Phasen: Screening, Induktionsphase, Re-Induktionsphase, Nachbeobachtung (Follow-up) zu Toxizität/Progress und Nachbeobachtung (Follow-up) zum Gesamtüberleben.

### *Interventionen*

Zunächst war eine Intervention mit Ipilimumab in der Dosierung von 10 mg/kg geplant. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.

Ipilimumab wurde in der Studie CA184-178 in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht oder 10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen (Wochen 1 (Tag 1), 4 (Tag 22), 7 (Tag 43) und 10 (Tag 64)) verabreicht.

Eine Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress nach definierten Response-Kriterien (immune-related Response Criteria, irRC), inakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderen Gründen fortgesetzt. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Eine Verzögerung der Behandlung war bei Vorliegen von UE nach Entscheidung des Prüfarztes möglich. Eine Dosisverzögerung von  $\geq 60$  Tagen führte zum Behandlungsabbruch.

Für Patienten mit initialem objektiven Ansprechen (partielleres Ansprechen (Partial Response, PR) oder komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)) während der ersten Behandlung oder stabiler Erkrankung über  $\geq 3$  Monate seit Woche 12 und anschließend vom Prüfarzt bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) war ein erneuter einmaliger Behandlungskurs mit einer zur Behandlungsphase analogen Intervention möglich. Eine erneute Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per irRC) oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression aufgrund inakzeptabler Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.

Bei anhaltendem Progress konnte den Patienten eine Behandlung mit einer Kombination aus einem PD-1-inhibierenden Antikörper und Ipilimumab außerhalb der Studie angeboten werden.

### *Fallzahl*

Für die Studie CA184-178 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die auf den primären Endpunkten 1-Jahres-Überlebensrate und Häufigkeit der schwerwiegenden imUR Grad 3-5 basierte. Da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt, basierte die Fallzahlplanung nicht auf dem Ziel der Vergleichbarkeit von Gruppen. Nach Änderung der

ursprünglich geplanten Dosierung von 10 mg/kg in 3 mg/kg wurde die Fallzahlplanung wie folgt entsprechend angepasst:

Die erforderliche Fallzahl wurde mit 30 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahre mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV angesetzt, um sicherzustellen, dass wenn 10 Patienten mit 10 mg/kg behandelt werden, mindestens 20 Patienten eine Behandlung mit 3 mg/kg Ipilimumab erhalten. Wenn mehr als 10 Patienten mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelt werden würden, müsste die Fallzahl erhöht werden, um 20 mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelte Patienten zu erreichen.

Dieser Fallzahlplanung liegt folgende statistische Annahme zugrunde: Bei einer Fallzahl von mindestens 20 mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten würde für die 1-Jahres-Überlebensrate die untere Grenze des 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) bei 27,1 % liegen, wenn mindestens 10 Patienten nach einem Jahr noch am Leben sind. Die maximale Breite des 95 %-Konfidenzintervalls würde in dem Fall 46 % betragen. Unter der Annahme, dass die Inzidenz von schwerwiegenden imUR vom Grad 3 – 5 mindestens 15 % beträgt, würde bei einer Fallzahl von 20 mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten das 2-seitige 95 %-Konfidenzintervall 3,2 % - 37,9 % betragen.

Aufgrund von Rekrutierungsproblemen über den geplanten Rekrutierungszeitraum von 3,5 Jahren wegen der Seltenheit der Erkrankung in der für die Studie relevanten Patientenpopulation und wegen zur Verfügung stehender kompetitiver Therapien (z.B. PD-1-inhibierende Antikörper) wurde die Studie auf Empfehlung des Datenkontrollkomitees vorzeitig beendet. Insgesamt wurden von den geplanten 30 Patienten nur 14 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 12 Patienten behandelt (4 Patienten erhielten 3 mg/kg Ipilimumab und 8 Patienten erhielten 10 mg/kg Ipilimumab). Die Änderung der Patientenzahl wurde vom Pädiatrieausschuss der EMA genehmigt [15, 56].

### *Patientenpopulation*

Die Patientenpopulation der Studie CA184-178 umfasste jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV. D.h., es musste entweder ein histologisch oder zytologisch gesichertes Stadium III diagnostiziert worden sein, in dem eine Resektion nicht möglich ist, oder ein Stadium IV (Fernmetastasen). Eine vorherige adjuvante Therapie des Melanoms war zulässig und es bestand keine Einschränkung der Anzahl an vorherigen Melanomtherapien. Ausgeschlossen wurden jedoch Patienten mit vorheriger Therapie mit auf CTLA-4, PD-1, PD-L1 oder CD-137 gerichteten Substanzen. Bei Patienten mit vorheriger systemischer immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit zytotoxischen oder anderen Prüfpräparaten, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Behandlung abgeschlossen waren, war die Zulässigkeit des Einschlusses in Absprache zwischen dem Prüfarzt und dem Sponsor zu klären. Patienten mit Hirnmetastasen, die frei von neurologischen Symptomen durch Hirnläsionen waren, und die weder eine systemische Kortikosteroid-Therapie innerhalb von 10 Tagen vor dem Beginn der Behandlung erhielten noch benötigten,

waren zulässig. Patienten mit okulärem Melanom, mit Immundefizienz oder aktueller nicht kontrollierter Infektionserkrankung waren ausgeschlossen. Die Patienten mussten eine adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion aufweisen und einen Karnofsky- oder Lansky-Performance-Status  $\geq 50$ .

### *Randomisierung*

Die Studie CA184-178 war eine einarmige Studie, so dass keine Randomisierung erfolgte.

### *Studiendauer*

Der Studienbeginn war im April 2013. Die Studie wurde im Juni 2016 auf Empfehlung des Datenkontrollkomitees vorzeitig wegen Rekrutierungsproblemen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in der für die Studie relevanten Patientenpopulation und weiterer zur Verfügung stehender kompetitiver Therapien (z.B. PD-1-inhibierende Antikörper) beendet. Zu dem Zeitpunkt waren 14 Patienten eingeschlossen und 12 Patienten behandelt, davon 4 Patienten mit 3 mg/kg und 8 Patienten mit 10 mg/kg.

Zum Zeitpunkt des Studienendes wurden die Patienten im Median mit 4 Dosierungen (2; 4) 3 mg/kg Ipilimumab bzw. mit 3 Dosierungen (1; 4) 10 mg/kg Ipilimumab behandelt. In der 3 mg/kg-Behandlungsgruppe haben 3 von 4 behandelten Patienten die Behandlungsphase nicht beendet, davon 1 Patient aufgrund von Toxizität der Studienmedikation und 2 Patienten aufgrund eines Progresses. In der 10 mg/kg-Behandlungsgruppe haben 7 von 8 behandelten Patienten die Behandlungsphase nicht beendet, davon 5 Patienten aufgrund von Toxizität der Studienmedikation und 2 Patienten aufgrund eines Progresses. Insgesamt hat kein Patient eine erneute Behandlung mit Ipilimumab erhalten. Zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung der Studie war ein Patient mit anhaltendem Progress grundsätzlich geeignet für eine erneute Behandlung.

Alle Patienten wurden  $\geq 1$  Jahr nachbeobachtet.

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum vom 23.04.2013 bis zum Studienende am 22.06.2016.

### *Endpunkte*

Primäre Endpunkte (alle bezogen auf 3 mg/kg Ipilimumab):

- 1-Jahres-Überlebensrate
- Sicherheit und Verträglichkeit; insbesondere schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (immune-mediated Adverse Reactions, imUR) vom Grad 3-5

Sekundäre Endpunkte (alle bezogen auf 3 mg/kg Ipilimumab):

- Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) nach mWHO

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) nach mWHO
- Beste Gesamtansprechrates (Best Overall Response Rate, BORR) nach mWHO
- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Explorative Endpunkte:

- Pharmakokinetik (PK)
- Immunogenes Potenzial
- Expositions-Wirkungs-Beziehung
- Serumlösliche Faktoren und periphere T-Zell-Aktivierung als prädiktive oder pharmakodynamische Biomarker der klinischen Wirksamkeit oder Sicherheit
- Immunmodulierende Aktivität

Ergebnisse für die Patienten mit der 10 mg/kg-Dosierung wurden für alle Endpunkte ebenfalls erhoben.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Daten und Ergebnisse der Studie CA184-178 beziehen sich auf die mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten gemäß der in Deutschland zugelassenen Dosierung. Aufgrund der geringen Anzahl an mit dieser Dosierung behandelten Patienten in der Studie CA184-178 werden ergänzend auch die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt.

#### *Patientencharakteristika*

In Tabelle 4-32 sind die Charakteristika der für das Dossier relevanten Studienpopulation der mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten aufgeführt. Da im vorliegenden Dossier ergänzend auch die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt werden, sind die Charakteristika der mit 10 mg/kg behandelten Patienten und die Charakteristika der Gesamtpopulation ebenfalls in Tabelle 4-32 aufgeführt.

Die Patienten der Behandlungsgruppe 3 mg/kg Ipilimumab bzw. 10 mg/kg waren im Durchschnitt 13,3 bzw. 14,9 Jahre alt und 50,0 % bzw. 62,5 % waren männlich. 75,0 % bzw. 100,0 % der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. 75,0 % bzw. 37,5 % der Patienten wurden in Europa in die Studie eingeschlossen. Der Anteil der Patienten mit einem Karnofsky-/Lansky-Performance-Status von 100 zu Studienbeginn lag bei 100 % bzw. 62,5 %. Die Anteile der Patienten bezogen auf die Krankheitsstadien III oder IV zu Beginn der Studie waren 0 % bzw. 25,0 % (Stadium III) und 100 % bzw. 75,0 % (Stadium IV). 75,0 % bzw. 50,0 % der Patienten erhielt eine vorherige systemische Therapie, kein bzw. 1 Patient erhielt eine vorherige Radiotherapie und jeweils 100 % erhielten eine krebsbedingte chirurgische Behandlung.

## Studie CA184-169

### *Studienziel*

Primäres Ziel der Studie CA184-169 war der Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bei Patienten mit vorbehandeltem (ausgenommen BRAF-, CTLA-4- oder PD-1-Inhibitoren) oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV unter einer Therapie mit 3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab. Die Hypothese war, dass die Behandlung mit 10 mg/kg Ipilimumab der Behandlung mit 3 mg/kg Ipilimumab hinsichtlich des primären Endpunkts OS überlegen ist.

Sekundäre Ziele der Studie waren Vergleiche zwischen den beiden Behandlungsgruppen zum Progressionsfreien Überleben nach den modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO) (Progression Free Survival, PFS), zur Besten Gesamtansprechrate nach mWHO (Best Overall Response Rate, BORR) und zur Krankheitskontrollrate nach mWHO (Disease Control Rate, DCR). Weiterhin wurden als sekundäre Ziele jeweils für beide Behandlungsgruppen die Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response, DOR), die Dauer der stabilen Erkrankung (Duration of Stable Disease, DoSD), das Langzeitüberleben bis 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers, die Sicherheit und Verträglichkeit (u.a. Todesfälle, Unerwünschte und Schwerwiegende Ereignisse, Unerwünschte und Schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen (NW), mit dem Immunsystem in Verbindung stehende UE (immune-related adverse events (irUE), immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (immune-mediated adverse reactions (imUR)) und die Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D bestimmt. Exploratorisch untersucht wurde der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zu PFS, BORR und DCR nach immune-related Response Criteria (irRC). DOR und DoSD nach irRC wurde jeweils für die beiden Behandlungsgruppen untersucht.

### *Studiendesign*

Die Studie CA184-169 wurde als randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III durchgeführt. An der Studie waren 87 Studienzentren in 21 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich) beteiligt. In die Studie wurden Erwachsene  $\geq 18$  Jahre mit vorbehandeltem (ausgenommen BRAF-, CTLA-4, PD-1-, PD-L1- oder CD137-Inhibitoren) oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV eingeschlossen.

Die Studie CA184-169 war aufgeteilt in 5 Phasen: Screening, Induktionsphase, Re-Induktionsphase, Nachbeobachtung (Follow-up) zu Toxizität/Progress und Nachbeobachtung (Follow-up) zum Gesamtüberleben.

### *Interventionen*

Ipilimumab wurde in der Studie CA184-169 in einer Dosierung von 3 mg/kg KG (Arm 1) oder 10 mg/kg KG (Arm 2) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten jeweils an

Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen (Wochen 1 (Tag 1), 4 (Tag 22), 7 (Tag 43) und 10 (Tag 64)) verabreicht.

Eine Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress nach definierten Response-Kriterien (immune-related Response Criteria, irRC), inakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderen Gründen fortgesetzt. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Eine Verzögerung der Behandlung war bei Vorliegen von UE nach Entscheidung des Prüfarztes möglich. Eine Dosisverzögerung von  $\geq 60$  Tagen führte zum Behandlungsabbruch.

Für Patienten mit initialem objektiven Ansprechen (partielleres Ansprechen (Partial Response, PR) oder komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)) während der ersten Behandlung oder stabiler Erkrankung (Stable Disease, SD) über  $\geq 3$  Monate seit Woche 12 (SD in Woche 24) und anschließend vom Prüfarzt bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) war ein erneuter Behandlungskurs mit analoger Intervention (4 Zyklen Ipilimumab 3 mg/kg oder Ipilimumab 10 mg/kg entsprechend der initialen Behandlungsphase) möglich. Eine erneute Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per irRC) oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression aufgrund inakzeptabler Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt. Ein zusätzlicher erneuter Behandlungskurs analoger Intervention war für Patienten mit entsprechenden Kriterien möglich.

#### *Fallzahl*

Es wurde eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt OS und den Vergleich von 3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab bezieht. Die erforderliche Fallzahl wurde mit 700 Patienten für eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 (je 350 Patienten) in die beiden Studienarme berechnet.

Mit einer Fallzahl von 700 Patienten kann für den Endpunkt OS bei 540 Todesfällen und einem Hazard Ratio (HR) von 0,744 ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem 2-seitigen log-rank-Test und einem Typ I-Fehler von 0,05 mit einer Power von rund 90 % erreicht werden. Die Powerabschätzung für den Vergleich basierte auf einer Simulation, bei der das HR für die Schätzung der Überlebenszeit abschnittsweise in das Simulations-Modell aufgenommen wurde. Dabei wurde eine HR von 1,0 für  $\leq 8$  Monate und eine HR von 0,56 für  $> 8$  Monate für den Vergleich der Behandlungen angenommen. Basierend auf dieser Simulation ergab sich eine mediane Überlebenszeit für die 3 mg/kg-Ipilimumab-Gruppe und 10 mg/kg-Ipilimumab-Gruppe von 12 bzw. 15,2 Monaten. Die aus der Simulation abgeleiteten 2-Jahres-Überlebensraten betragen 25 % und 38 % für die 3 mg/kg Ipilimumab- bzw. 10 mg/kg Ipilimumab-Gruppe. Das auf der Simulation basierenden HR mit minimaler statistischer Signifikanz beträgt 0,84.

Unter der Annahme, dass die Rekrutierung der 700 randomisierten Patienten mindestens 22 Monate dauert, würde die Anzahl von 540 Todesfällen nach 44 Monaten nachdem der erste Patient randomisiert wurde, erreicht werden.

Die tatsächliche Studiendauer ist jedoch abhängig von der eingetretenen Anzahl an OS-Ereignissen.

#### *Patientenpopulation*

Die Patientenpopulation in der Studie CA184-169 umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, d.h., es musste entweder ein histologisch gesichertes Stadium III diagnostiziert worden sein, in dem eine Resektion nicht möglich ist, oder ein Stadium IV (Fernmetastasen). Eine vorherige adjuvante Therapie des Melanoms war zulässig und es bestand keine Einschränkung der Anzahl an vorherigen Melanomtherapien. Ausgeschlossen wurden jedoch Patienten mit vorheriger Therapie mit BRAF-, CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- oder CD-137-Inhibitoren. Patienten, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung mit Onkologika, zytotoxischen oder anderen Prüfpräparaten behandelt wurden, waren ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen waren Patienten, die innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung mit systemischer immunsuppressiver Therapie behandelt wurden. Patienten mit Hirnmetastasen, die frei von neurologischen Symptomen durch Hirnläsionen waren, und die weder eine systemische Kortikosteroid-Therapie innerhalb von 10 Tagen vor dem Beginn der Behandlung erhielten noch benötigten, waren zulässig. Patienten mit okulärem Melanom, mit Immundefizienz oder aktueller nicht kontrollierter Infektionserkrankung waren ausgeschlossen.

#### *Randomisierung*

In der Studie CA184-169 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den 2 Studienarmen zugewiesen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c ohne Hirnmetastasen vs. M1c mit Hirnmetastasen), vorheriger Behandlung des metastasierten Melanoms (ja vs. nein) und ECOG Performance Status (0 vs. 1).

#### *Studiendauer*

Die geplante Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen zum primären Endpunkt OS ab. Zunächst war eine Interims-OS-Analyse nach dem Erreichen von 67 % (360 Todesfälle) der vorab definierten Gesamtzahl an OS-Ereignissen geplant. Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass der Einschluss der geplanten Anzahl an Patienten nach 22 Monaten abgeschlossen sein würde. Da bereits nach 5 Monaten die Rekrutierung abgeschlossen war, hätte das Follow-up der Patienten zum Zeitpunkt der ursprünglich geplanten Interimsanalyse weniger als 18 Monate betragen. Die kurze Follow-up-Dauer hätte für die Beurteilung des Vergleichs des klinischen Nutzens von 3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab anhand der Dauer des OS Unsicherheiten zur Folge haben können, weswegen der Sponsor mit dem Amendment 11 vom 24.06.2013 beschloss, auf die Interimsanalyse zu verzichten. Somit wurde nur die finale Analyse durchgeführt. Mit dem Erreichen der vorab definierten Anzahl von 540 Ereignissen war gewährleistet, dass alle Patienten mindestens 2 Jahre zum OS nachbeobachtet wurden.

Die Studie startete im Februar 2012. Der Einschluss der Patienten fand von März 2012 bis August 2012 statt. Die erste Behandlung des letzten Patienten (Last Patient First Treatment LPFT) fand im August 2012 statt.

Zum Zeitpunkt des Studienendes wurden die Patienten im Median mit 4 Dosen (1 – 11) in der 3 mg/kg Ipilimumab-Gruppe bzw. 4 Dosen (1 – 12) in der 10 mg/kg Ipilimumab-Gruppe behandelt. In der 3 mg/kg Ipilimumab-Gruppe hatten insgesamt 130 Patienten die Behandlungsphase beendet, in der 10 mg/kg-Behandlungsgruppe 128 Patienten. 32 Patienten der 3 mg/kg Ipilimumab-Gruppe und 23 Patienten der 10 mg/kg Ipilimumab-Gruppe erhielten eine erneute Behandlung.

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA184-169 beziehen sich auf den Zeitraum vom 29.02.2012 bis zum Studienende am 18.03.2016.

### *Endpunkte*

Primärer Endpunkt (*3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab*):

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Sekundäre Endpunkte (*3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab*):

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) nach mWHO
- Beste Gesamtansprechrates (Best Overall Response Rate, BORR) nach mWHO
- Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) nach mWHO

Sekundäre Endpunkte (*jeweils für 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab*):

- Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response, DOR)
- Dauer der stabilen Erkrankung (Duration of Stable Disease, DoSD)
- Langzeit-Nachbeobachtung zum OS/Überlebensraten
- Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit Hirnmetastasen
- Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und EQ-5D
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Immunogenes Potenzial
- Biomarker

Explorative Endpunkte (*3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab*):

- Progressionsfreies Überleben (PFS) nach irRC
- Beste Gesamtansprechrates (BORR) nach irRC
- Krankheitskontrollrate (DCR) nach irRC

Explorative Endpunkte (*jeweils 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab*):

- Dauer des Ansprechens (DOR)
- Dauer der stabilen Erkrankung (DoSD)

Die für die Nutzenbewertung relevanten Daten und Ergebnisse der Studie CA184-169 beziehen sich auf die mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten gemäß der in Deutschland zugelassenen Dosierung. Aufgrund der geringen Anzahl an mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Jugendlichen in der pädiatrischen Studie CA184-178 werden ergänzend für beide Studien auch die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt.

#### *Patientencharakteristika*

In Tabelle 4-32 sind die Charakteristika der für das Dossier relevanten Studienpopulation der mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten aufgeführt. Da im vorliegenden Dossier ergänzend auch die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt werden, sind die Charakteristika der mit 10 mg/kg behandelten Patienten und die Charakteristika der Gesamtpopulation ebenfalls in Tabelle 4-32 aufgeführt.

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom typisch sind (Tabelle 4-32). Die Patienten in der 3 mg/kg Ipilimumab- bzw. 10 mg/kg Ipilimumab-Gruppe waren im Durchschnitt 60,7 bzw. 58,6 Jahre alt, rund 63,8 % bzw. 60,0 % waren männlich, und 99,2 % bzw. 98,9 % der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. Jeweils 82,3 % bzw. 86,0 % der Patienten wurden in der Europäischen Union (EU) (inkl. Deutschland) randomisiert. Im Hinblick auf die Erkrankungsschwere bei Studienbeginn wie AJCC-Stadium III oder IV, Metastasierungsstatus sowie ECOG Performance Status gab es keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger krebsbedingter chirurgischer Behandlung, vorheriger Radiotherapie und vorheriger systemischer Therapie unterschieden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nicht. Des Weiteren gab es keine Unterschiede beim LDH-Serumspiegel zu Studienbeginn.

#### ***Vergleichbarkeit der Studien und der Studienpopulationen von CA184-178 und CA184-169***

In beiden Studien wurde Ipilimumab in den Dosierungen 3 mg/kg und 10 mg/kg, appliziert in einem 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen, bei Patienten mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV untersucht. Ausgenommen dessen, dass die CA184-178 aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bei Jugendlichen und den daraus resultierenden Rekrutierungsproblemen eine einarmige Studie und die CA184-169 eine RCT war, war das Studiendesign und der Studienablauf der beiden Studien sehr ähnlich (siehe auch Anhang 4-E). Beide Studien wurden ausschließlich bzw. vorrangig in westlichen Industrieländern durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren insgesamt vergleichbar. In der CA184-

178 war allerdings eine Vorbehandlung mit BRAF-Inhibitoren erlaubt, in der CA184-169 nicht. Dies betraf in der Studie CA184-178 1 von 4 Patienten, der mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelt wurde. Die sich damit ergebenden Anteile von Patienten mit einer Vortherapie mit BRAF-Inhibitoren sind allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl in der Studie CA184-178 nur bedingt interpretierbar. Die Wirksamkeit von Ipilimumab nach BRAF-Inhibitor Vortherapie wird zudem grundsätzlich postuliert [57], so dass die Vergleichbarkeit der Studien damit nicht in Frage gestellt wird.

Die Studien waren beide in 5 Phasen aufgeteilt: Screening, Induktionsphase, Re-Induktionsphase, Nachbeobachtung (Follow-up) zu Toxizität/Progress und Nachbeobachtung (Follow-up) zum Gesamtüberleben. Die jeweiligen Zeitpunkte für Tumorbewertungen, Bewertungen zum Gesamtüberleben und Sicherheitsbewertungen sowie Nachbeobachtungzeitpunkte waren gleich. Es wurden die gleichen Endpunkte mit vergleichbaren Operationalisierungen erhoben (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2). So wurden in beiden Studien u.a. das Gesamtüberleben und das Progressionsfreie Überleben sowie das Objektive Ansprechen, jeweils nach mWHO-Kriterien, erhoben. Weiterhin wurde die Verträglichkeit (UE, NW, irUE, imUR) untersucht. Alle genannten Endpunkte werden auch als relevante Endpunkte für das vorliegende Dossier herangezogen. Therapieentscheidungen traf der Prüfarzt in beiden Studien nach definierten Response-Kriterien (immune-related Response Criteria, irRC).

Weiterhin sind die für das vorliegende Dossier relevanten Patientenpopulationen der mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten beider Studien hinsichtlich der Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften – erwartungsgemäß mit Ausnahme des medianen Alters (12,5 Jahre (12; 16) vs. 62,0 Jahre (23; 89)), der medianen Größe (155,4 cm (143,5; 162,4) vs. 170,2 cm (143,0; 198,0)) und des medianen Gewichts (62,6 kg (45,7; 91,3) vs. 78,0 kg (40,0; 157,8)) – insgesamt miteinander vergleichbar (Tabelle 4-32). Die Patienten in der Studie CA184-178 bzw. CA184-169 waren zu 50,0 % bzw. 63,8 % männlich. Der Großteil der Patienten war der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet (75,0 % bzw. 99,2 %) und gehörte der Europäischen Union (EU) an (75,0 % bzw. 82,3 %).

In CA184-178 bzw. CA184-169 erhielt jeweils der Großteil der Patienten eine vorherige systemische Therapie (75,0 % bzw. 56,6 %). Bei allen bzw. fast allen Patienten wurde vorherig ein krebsbedingter chirurgischer Eingriff durchgeführt (100,0 % bzw. 95,6 %) und bei jeweils dem Großteil der Patienten wurde keine vorherige Radiotherapie durchgeführt (100,0 % bzw. 73,5 %). Auch hinsichtlich der Häufigkeit der vorherigen Therapien sind die Studienpopulationen beider Studien vergleichbar.

Alle bzw. fast alle Patienten befanden sich zu Studienbeginn im Krankheitsstadium IV (100,0 % bzw. 90,3 %). Es gab keine Unterschiede hinsichtlich des Performance Status zu Studienbeginn, welcher in der Studie CA184-178 gemäß Karnofsky- / Lansky Performance Status erhoben wurde und in der Studie CA184-169 gemäß ECOG Performance Status. So hatte der Großteil der Patienten in CA184-178 zu Studienbeginn einen Karnofsky- / Lansky Performance-Status von 100 (Normalzustand, keine Beschwerden, keine Manifeste Erkrankung) und der Großteil der Patienten in CA184-169 einen ECOG Performance Status

von 0 (Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung) (100,0 % bzw. 69,9 %). Zu Studienbeginn hatten 75,0 % bzw. 60,5 % einen normalen LDH-Serumspiegel. Vor dem Hintergrund der sehr kleinen Patientenanzahl von 4 in der Studie CA184-178 und den damit verbundenen 25%-Abstufungen bei den prozentualen Angaben ist eine Interpretation von kleineren Unterschieden schwer möglich. Die gefundenen Unterschiede in den Patientencharakteristika sind somit als nicht relevant zu bewerten.

Dieses Bild und somit ebenfalls eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen beider Studien zeigte sich jeweils auch für die Gesamtpopulationen und für die 10 mg/kg-Ipilimumab-Behandlungsgruppen.

Von der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab erhielten sowohl die Jugendlichen als auch die Erwachsenen im Median 4 Dosen (4 (2; 4) bzw. 4 (1; 11)). Die Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben betrug für die Jugendlichen im Median 15,18 Monate (8,9; 18,2) und für die Erwachsenen 11,19 Monate (0,1; 45,8) (Tabelle 4-30). Von der Dosierung 10 mg/kg Ipilimumab erhielten die Jugendlichen im Median 3 Dosen (1; 4) und die Erwachsenen 4 Dosen (1; 12). Die Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben betrug für die Jugendlichen im Median 25,02 Monate (5,2; 32,8) und für die Erwachsenen 14,49 Monate (0,6; 46,6) (Tabelle 4-30).

### ***Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien CA184-178 und CA184-169 auf den deutschen Versorgungskontext***

#### **CA184-178**

Die Ergebnisse der Studie CA184-178 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie in westlichen Industrieländern (Europa (Belgien, Dänemark, Frankreich, Spanien) und Nordamerika) mit zur deutschen Bevölkerungsgruppe ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt. So zählten 91,7 % der Studiengesamtpopulation bzw. 75,0 % der für das vorliegende Dossier relevanten 3 mg/kg-Behandlungsgruppe zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-32).

Zum anderen sind die demografischen Eigenschaften der Studienpopulation hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung mit pädiatrischen Melanom-Patienten in Deutschland vergleichbar. Für diesen Vergleich wird eine Auswertung prospektiv erhobener Registerdaten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft herangezogen [58]. Im Zeitraum von 1983 bis 2011 haben 58 teilnehmende Kliniken Daten zu 443 pädiatrischen Melanom-Patienten im Alter von  $\leq 18$  Jahren dokumentiert. Das Zentralregister Malignes Melanom enthält Daten von 35 – 50 % aller Melanom-Patienten in Deutschland und ist somit als repräsentativ anzusehen. Die Auswertung umfasst zwar alle Patienten  $\leq 18$  Jahre, und nicht nur Patienten zwischen 12 und  $<18$  Jahren wie es in der Studie CA184-178 der Fall ist, aber der Großteil von 90,7 % der Patienten entfällt auf die Altersgruppe

10 bis 18 Jahre. Daher wird die Auswertung trotzdem als adäquat für einen abschätzenden Vergleich eingestuft.

Das mediane Alter dieser Patienten war 16 Jahre (3 Monate; 18 Jahre) und 45,7 % waren männlich und 54,3 % weiblich. Das mediane Alter der Studiengesamtpopulation aus CA184-178 war 15,0 Jahre (12; 16), das der für das vorliegende Dossier relevanten 3 mg/kg-Behandlungsgruppe 12,5 Jahre (12; 16). In der Studie waren 58,3 % bzw. 50,0 % der jeweiligen Populationen männlich und 41,7 % bzw. 50,0 % weiblich (Tabelle 4-32).

Darüberhinaus wird von einer guten Übertragbarkeit ausgegangen, da die Dosierung und das Dosierungsschema, das in der 3 mg/kg-Behandlungsgruppe in der Studie CA184-178 angewendet wurde, der zulassungskonformen Dosierung von Ipilimumab in Deutschland und somit der für das vorliegende Dossier relevanten Dosierung entspricht.

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

### **CA184-169**

Die Ergebnisse der Studie CA184-169 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (EU (u.a. Belgien, Dänemark, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien) und USA) mit zur deutschen Bevölkerungsgruppe ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt. So zählten 99,0 % der Studiengesamtpopulation bzw. 99,2 % der für das vorliegende Dossier relevanten 3 mg/kg-Behandlungsgruppe zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-32).

Zum anderen sind demografische Eigenschaften der Studienpopulation mit Melanom-Patienten in Deutschland vergleichbar. In einer prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom, die im April 2008 initiiert wurde, hatten von den 114 teilnehmenden dermatologischen Zentren im Jahr 2010 insgesamt 81 Zentren Verlaufsdaten zu 1006 Patienten dokumentiert. Diese Patienten waren durchschnittlich 60,6 Jahre alt, 52,2 % waren Männer und 47,8 % Frauen [59]. Das durchschnittliche Alter der Studiengesamtpopulation aus CA184-169 war 59,7 Jahre (19; 89), das der für das vorliegende Dossier relevanten 3 mg/kg-Behandlungsgruppe 60,7 Jahre (23; 89). In der Studie waren 61,9 % bzw. 63,8 % männlich und 38,1 % bzw. 36,2 % weiblich (Tabelle 4-32).

Darüberhinaus wird von einer guten Übertragbarkeit ausgegangen, da die Dosierung und das Dosierungsschema, das in der 3 mg/kg-Behandlungsgruppe in der Studie CA184-169 angewendet wurde, der zulassungskonformen Dosierung von Ipilimumab in Deutschland und somit der für das vorliegende Dossier relevanten Dosierung entspricht.

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

### ***Fazit zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Erwachsenen-Studie CA184-169 im Rahmen des Evidenztransfers auf Jugendliche ab 12 Jahren im deutschen Versorgungskontext***

Wie beschrieben, sind die Ergebnisse der pädiatrischen Studie CA184-178 und der Erwachsenen-Studie CA184-169 gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Wie ebenfalls dargestellt, sind die beiden Studien hinsichtlich des Studienablaufs, den untersuchten Dosierungen, Endpunkten und deren Operationalisierungen sowie v.a. hinsichtlich der untersuchten Studienpopulationen – erwartungsgemäß mit Ausnahme des Alters, der Größe und des Gewichts – vergleichbar. Zudem sind der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab (Abschnitt 2.1.2 in Modul 2), das Erkrankungsbild des malignen Melanoms (Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 C) und die Wirksamkeit und die Verträglichkeit vergleichbar zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. Zusammenfassend ist dies auch in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

Insgesamt sind folglich die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie CA184-169 im Rahmen des Evidenztransfers gut auf Jugendliche ab 12 Jahren im deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene der weiteren Untersuchungen**

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

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

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung			
CA184-178	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend	
CA184-169	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Studie CA184-178**

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. In der Studie gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg). Die beiden Gruppen waren aber nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns wird jedoch keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

### **Studie CA184-169**

CA184-169 ist eine randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) mittels der permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfarzte, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

#### **4.3.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169**

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

Tabelle 4-35: Matrix der patientenrelevanten und für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC OLO-C30	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC OLO-C30	Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert	Verträglichkeit – UE <sup>(1)</sup>
CA184-178	ja	nein	nein	nein	nein	ja
CA184-169	ja	ja	ja	ja	ja	ja

OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)  
 (1) Dargestellt als Jegliche UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE.

Wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche. Die Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist gemäß dem „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA eine adäquate Vergleichbarkeit verschiedener Aspekte zwischen der Ausgangspopulation (Erwachsene) und der Zielpopulation (*hier*: Jugendliche ab 12 Jahren) [14]. So sollen u.a. eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gegeben sein. Dies wird für Ipilimumab in der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg anhand nicht-vergleichender Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 und der Erwachsenen-Studie CA184-169 im Folgenden dargestellt.

Aufgrund der geringen Anzahl der mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg behandelten Patienten in der Studie CA184-178 werden für Jugendliche und Erwachsene ergänzend die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt.

Weitere Aspekte im Bezug auf die Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind in Abschnitt 4.4.2 beschrieben.

#### 4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

##### 4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

Studie	Operationalisierung
CA184-178, CA184-169	<p>Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des Behandlungsbeginns (CA184-178) bzw. dem Datum der Randomisierung (CA184-169) und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse des OS erfolgt deskriptiv für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg und ergänzend für die Dosierung von 10 mg/kg. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und die 1-Jahres-Überlebensrate wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Es werden die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil der Patienten mit Ereignis an allen behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169) sowie die medianen Überlebenszeiten mit 2-seitigem 95 %-KI, berechnet nach Brookmeyer und Crowley, dargestellt. Weiterhin wird die 1-Jahres-Überlebensrate basierend auf den Kaplan-Meier Schätzern mit korrespondierendem 2-seitigen 95 %-KI, berechnet über eine Log-Log-Transformation, dargestellt.</p> <p><b>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Objektives Ansprechen (BOR, BORR, DCR)</li> </ul>

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA184-178	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend
CA184-169	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**Studie CA184-178**

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns wird jedoch keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

**Studie CA184-169**

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben grundsätzlich als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

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

Da die Ergebnisse der Einzelstudien gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (Abschnitt 4.3.2.3.2.1), die Studien und die untersuchten Studienpopulationen vergleichbar sind (Abschnitt 4.3.2.3.2.1) und sowohl der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab, das Erkrankungsbild des malignen Melanoms als auch die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Ipilimumab vergleichbar zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind (Abschnitt 4.4.2), sind insgesamt auch die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie CA184-169 zum Gesamtüberleben im Rahmen des Evidenztransfers gut auf Jugendliche ab 12 Jahren im deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178		Erwachsene CA184-169	
3 mg/kg Ipilimumab N = 4	10 mg/kg Ipilimumab N = 8	3 mg/kg Ipilimumab N = 362	10 mg/kg Ipilimumab N = 365
<b>Patienten mit Ereignis (n (%))</b>			
2 (50,0)	3 (37,5)	279 (77,1)	262 (71,8)
<b>Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>			
18,2 (8,9; 18,2)	N.A. (5,2; N.A.)	11,5 (9,9; 13,3)	15,7 (11,6; 17,8)
<b>1-Jahres-Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(2)</sup></b>			
75,0 (12,8; 96,1)	62,5 (22,9; 86,1)	47,6 (42,4; 52,7)	54,3 (49,0; 59,3)
<b>2-Jahres-Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(2)</sup></b>			

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

Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178		Erwachsene CA184-169	
3 mg/kg Ipilimumab N = 4	10 mg/kg Ipilimumab N = 8	3 mg/kg Ipilimumab N = 362	10 mg/kg Ipilimumab N = 365
N.A.	N.A.	31,0 (26,2; 35,8)	38,5 (33,4; 43,5)
3-Jahres-Überlebensrate in % (95 %-KI) <sup>(2)</sup>			
N.A.	N.A.	23,2 (18,9; 27,7)	31,2 (26,4; 36,0)
kg = Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten (CA184-169) Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht			
(1) Median und assoziiertes 2-seitiges 95 %-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley.			
(2) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation berechnet.			

### **3 mg/kg Ipilimumab**

In der pädiatrischen Studie CA184-178 verstarben 2 von 4 Jugendlichen (50 %) und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 verstarben 279 von 362 Erwachsenen (77,1 %). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Jugendlichen 18,2 Monate (95 %-KI: 8,9; 18,2) und bei den Erwachsenen 11,5 Monate (95 %-KI: 9,9; 13,3), wie auch den jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens zu entnehmen ist (Abbildung 4, Abbildung 6). Die auf den Kaplan-Meier-Schätzern basierende 1-Jahres-Überlebensrate betrug für die Jugendlichen 75,0 % (95 %-KI: 12,8; 96,1) und für die Erwachsenen 47,6 % (95 %-KI: 42,4; 52,7). Die 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate betrug für die Erwachsenen 31,0 % (95 %-KI: 26,2; 35,8) bzw. 23,2 % (95 %-KI: 18,9; 27,7) (Tabelle 4-38).

### Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen

Für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab zeigten sich für das Gesamtüberleben keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Jugendlichen und der Erwachsenen. Somit sind die Ergebnisse beider Populationen vergleichbar und die Ergebnisse der Erwachsenen können im Rahmen des Evidenztransfers auf die Jugendlichen übertragen werden.

***10 mg/kg Ipilimumab – Ergänzende Darstellung***

In der pädiatrischen Studie CA184-178 verstarben 3 von 8 Jugendlichen (37,5 %) und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 verstarben 262 von 365 Erwachsenen (71,8 %). Die mediane Überlebenszeit wurde bei den Jugendlichen nicht erreicht (N.A. (95 %-KI: 5,2; N.A.)) und betrug bei den Erwachsenen 15,7 Monate (95 %-KI: 11,6; 17,8), wie auch den jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens zu entnehmen ist (Abbildung 5, Abbildung 6). Die auf den Kaplan-Meier-Schätzern basierende 1-Jahres-Überlebensrate betrug für die Jugendlichen 62,5 % (95 %-KI: 22,9; 86,1) und für die Erwachsenen 54,3 % (95 %-KI: 49,0; 59,3). Die 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate betrug für die Erwachsenen 38,5 % (95 %-KI: 33,4; 43,5) bzw. 31,2 % (95 %-KI: 26,4; 36,0) (Tabelle 4-38).

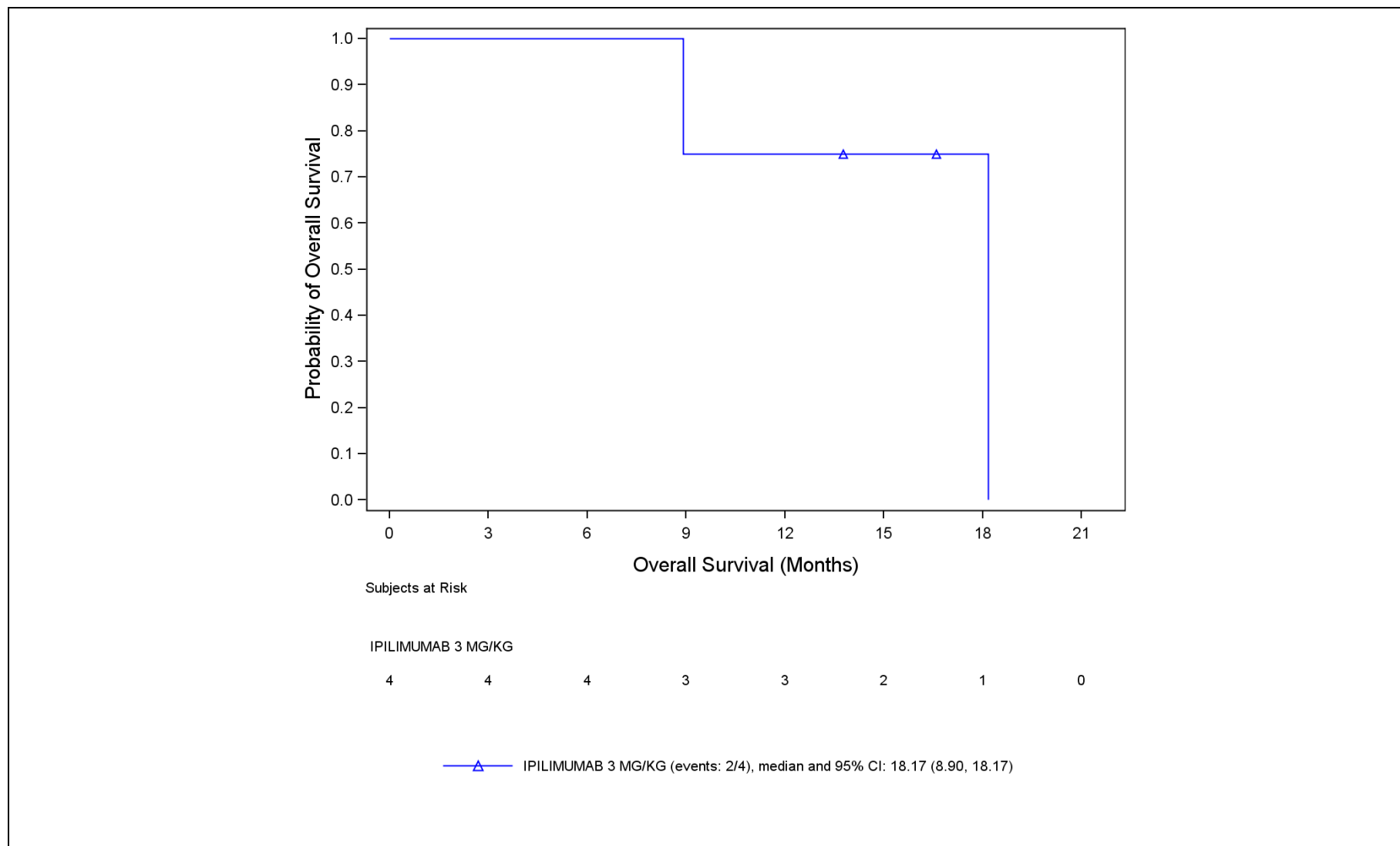


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 (Jugendliche 12-17 Jahre, 3 mg/kg Ipilimumab)

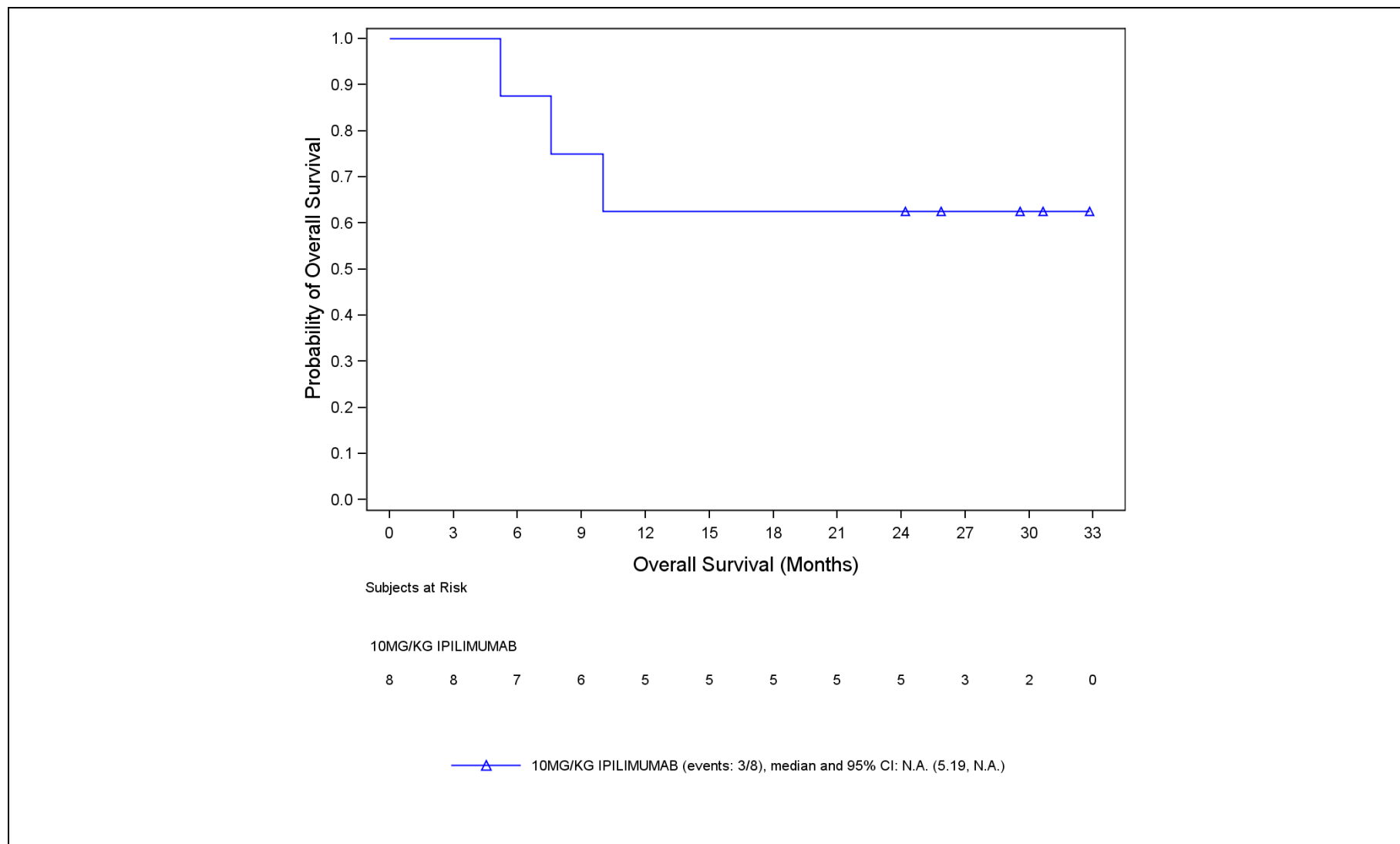


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-178 (Jugendliche 12-17 Jahre, 10 mg/kg Ipilimumab)

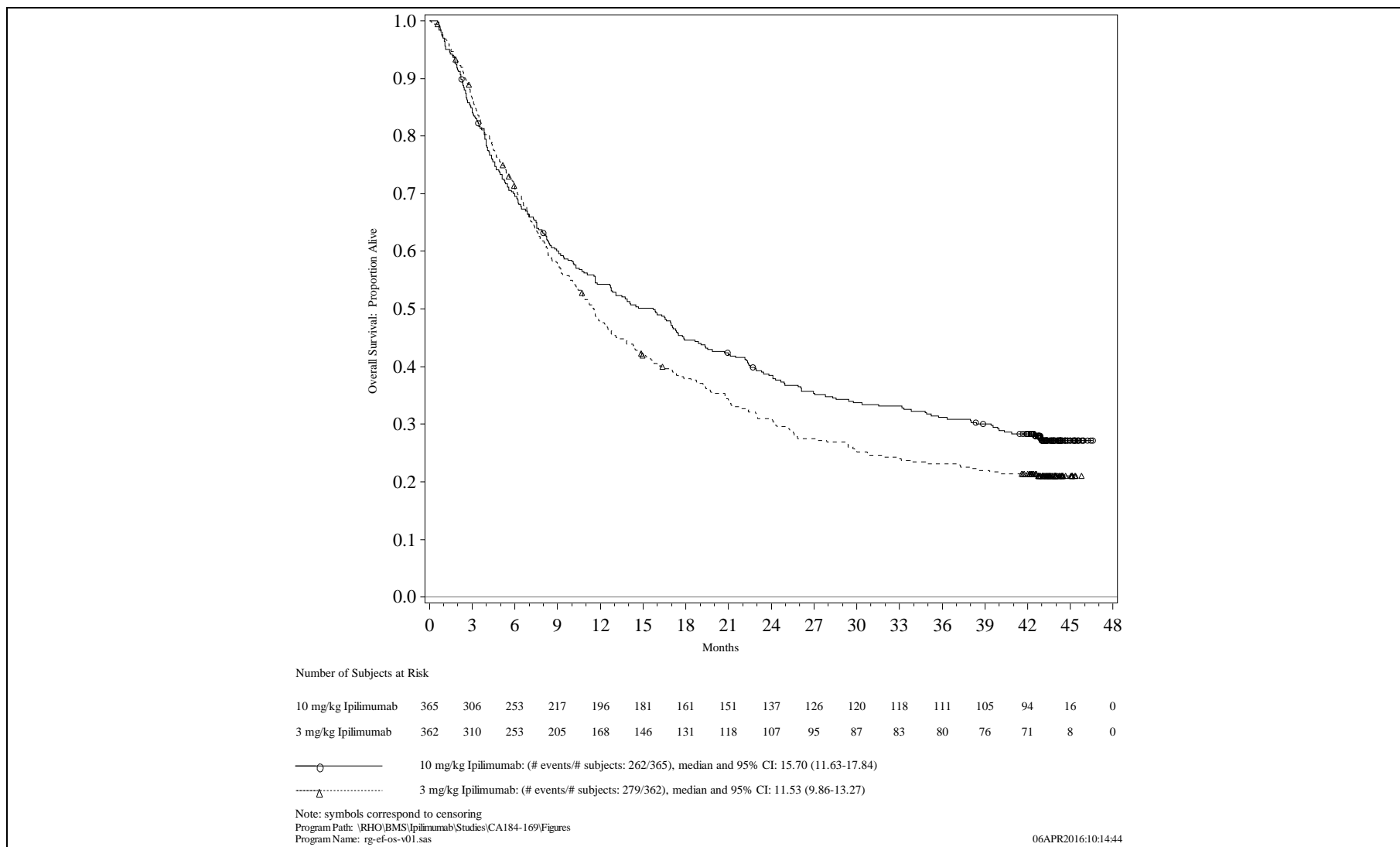


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) – weitere Untersuchungen – CA184-169 (Erwachsene, 3 mg/kg und 10 mg/kg Ipilimumab)

**Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Endpunktes Mortalität**

## Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178		Erwachsene CA184-169	
3 mg/kg Ipilimumab N = 4	10 mg/kg Ipilimumab N = 8	3 mg/kg Ipilimumab N = 362	10 mg/kg Ipilimumab N = 365
<b>Patienten mit Ereignis (n (%))</b>			
4 (100,0)	5 (62,5)	330 (91,2)	328 (89,9)
<b>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>			
2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; N.A.)	2,8 (2,8; 2,8)	2,8 (2,8; 3,0)
kg = Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; mg = Milligramm; mWHO = Modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten (CA184-169) Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht			
(1) Median und assoziiertes 2-seitiges 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley.			

**3 mg/kg Ipilimumab**

In der pädiatrischen Studie CA184-178 hatten alle 4 Jugendlichen (100,0 %) ein Progressionsereignis und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 hatten 330 von 362 Erwachsenen (91,2 %) ein Progressionsereignis. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug bei den Jugendlichen 2,6 Monate (95 %-KI: 2,3; 8,5) und bei den Erwachsenen 2,8 Monate (95 %-KI: 2,8; 2,8) (Tabelle 4-39), wie auch den jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven des Progressionsfreien Überlebens zu entnehmen ist (Abbildung 7, Abbildung 9).

Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen

Für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab zeigten sich für das Progressionsfreie Überleben keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Jugendlichen und der Erwachsenen. Somit sind die Ergebnisse beider Populationen vergleichbar und die Ergebnisse der Erwachsenen können im Rahmen des Evidenztransfers auf die Jugendlichen übertragen werden.

**10 mg/kg Ipilimumab – Ergänzende Darstellung**

In der pädiatrischen Studie CA184-178 hatten 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) ein Progressionsereignis und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 hatten 328 von 365 Erwachsenen (89,9 %) ein Progressionsereignis. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug bei den Jugendlichen 2,9 Monate, wobei die obere Grenze des 95 %-KI noch nicht erreicht wurde (95 %-KI: 0,7; N.A.); bei den Erwachsenen betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,8 Monate (95%-KI: 2,8; 3,0) (Tabelle 4-39), wie auch den jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven des Progressionsfreien Überlebens zu entnehmen ist (Abbildung 8, Abbildung 9).

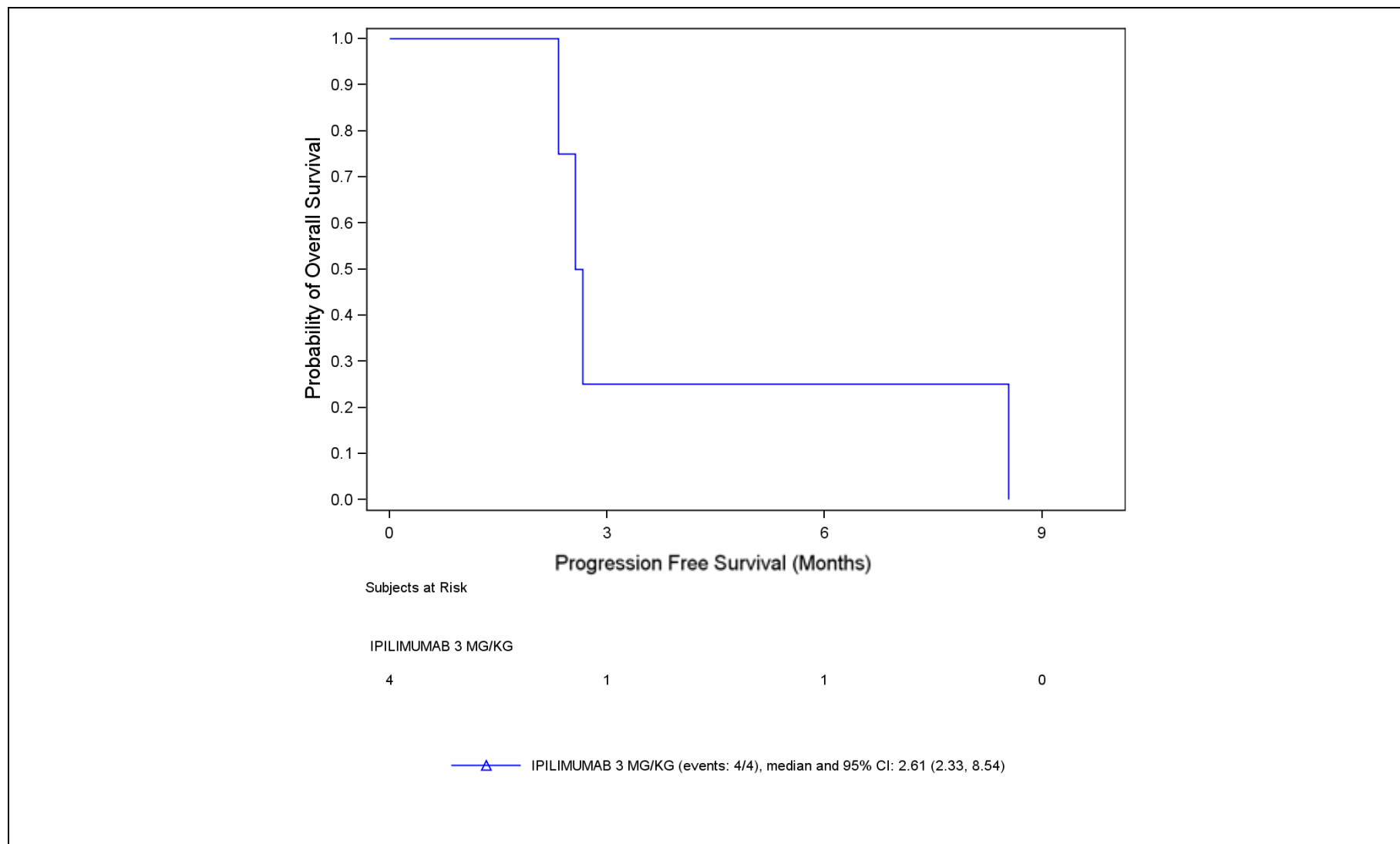


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-178 (Jugendliche 12-17 Jahre, 3 mg/kg Ipilimumab)

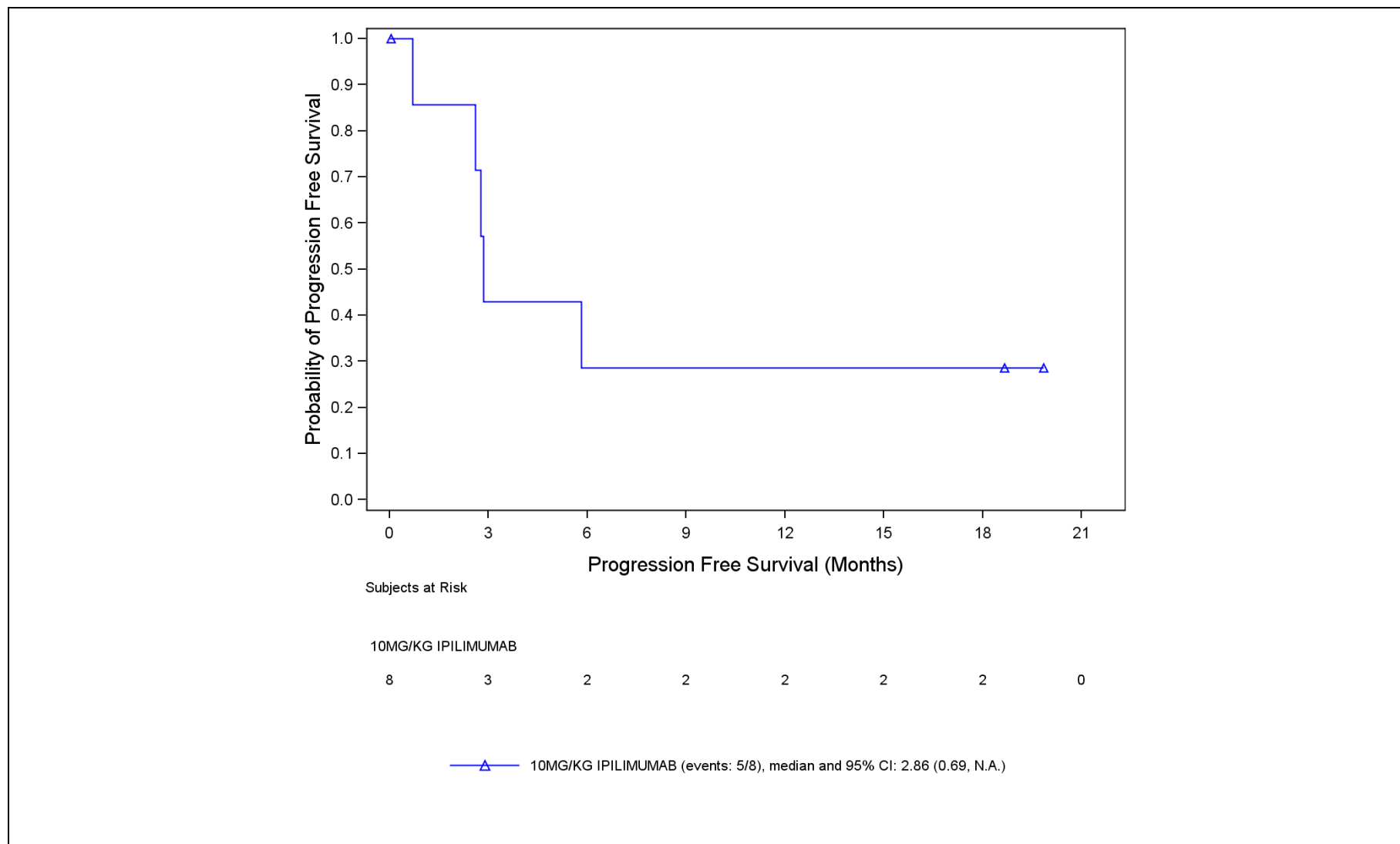


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-178 (Jugendliche 12-17 Jahre, 10 mg/kg Ipilimumab)

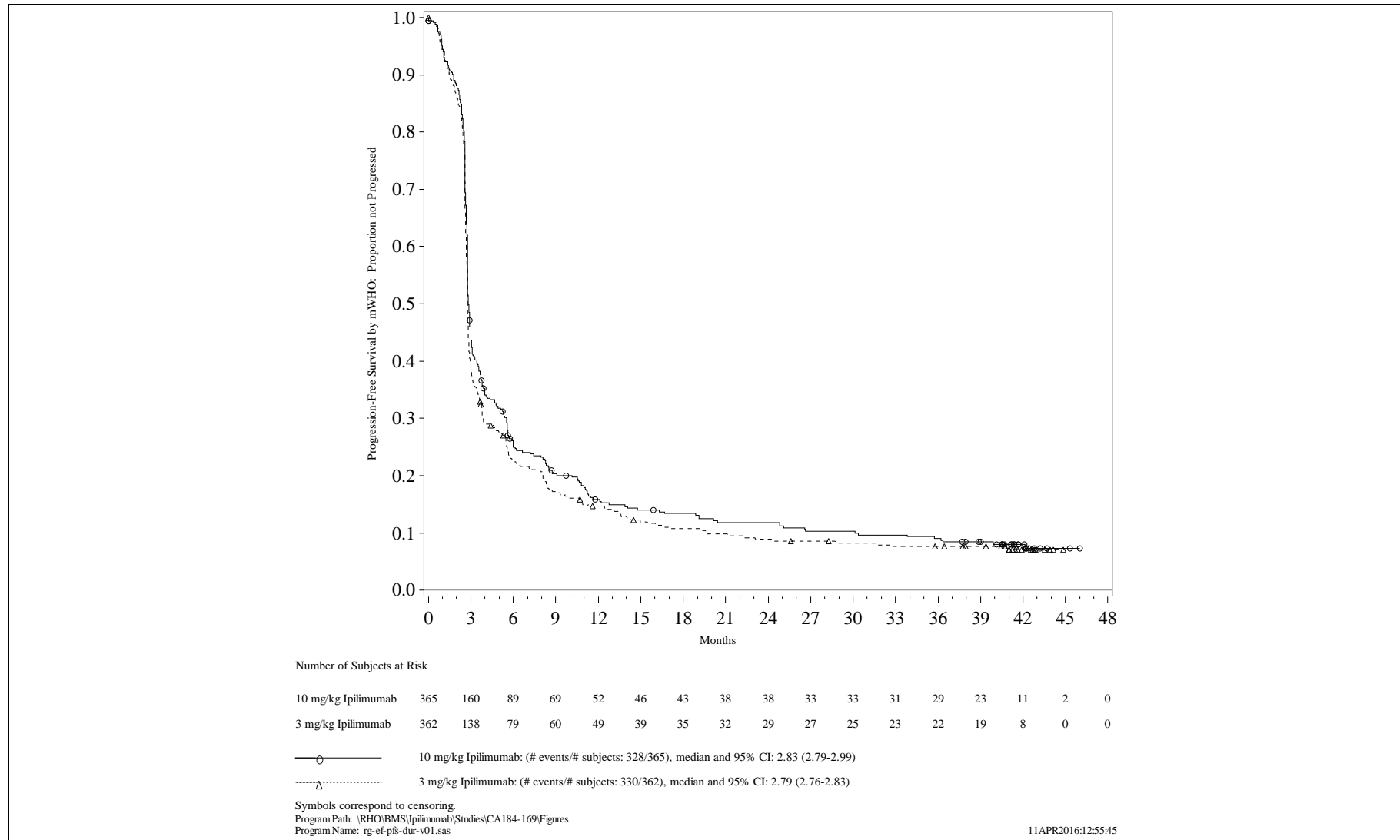


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-169 (Erwachsene, 3 mg/kg und 10 mg/kg Ipilimumab)

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

## Objektives Ansprechen (BOR, BORR, DCR)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Objektives Ansprechen (BOR, BORR, DCR) nach mWHO-Kriterien – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178		Erwachsene CA184-169	
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4	10 mg/kg Ipilimumab N = 8	3 mg/kg Ipilimumab N = 362	10 mg/kg Ipilimumab N = 365
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)</b>				
Komplettes Ansprechen (CR)	0	0	9 (2,5)	8 (2,2)
Partielles Ansprechen (PR)	0	2 (25,0)	35 (9,7)	48 (13,2)
Stabile Erkrankung (SD)	1 (25,0)	1 (12,5)	57 (15,7)	59 (16,2)
Progression (PD)	3 (75,0)	4 (50,0)	189 (52,2)	170 (46,6)
Nicht bestimmbar/Nicht berichtet	0	1 (12,5)	72 (19,9)	80 (21,9)
<b>Beste Gesamtansprechrates (BORR)<sup>(1)</sup></b>	0	2 (25,0)	44 (12,2)	56 (15,3)
(95 %-KI) <sup>(2)</sup>	(0,0; 60,2)	(3,2; 65,1)	(9,0; 16,0)	(11,8; 19,5)
<b>Krankheitskontrollrate (DCR)<sup>(3)</sup></b>	1 (25,0)	3 (37,5)	101 (27,9)	115 (31,5)
(95 %-KI) <sup>(2)</sup>	(0,6; 80,6)	(8,5; 75,5)	(23,3; 32,8)	(26,8; 36,5)
<p>BOR = Bestes Ansprechen insgesamt (Best Overall Response); BORR = Beste Gesamtansprechrates (Best Overall Response Rate); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); DCR = Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); kg = Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; mg = Milligramm; mWHO = Modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten (CA184-169) Patienten; PD = Progression (Progressive Disease); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); SD = Stabile Erkrankung (Stable Disease)</p> <p>Ansprechen basierend auf Bewertungen während der Induktionsphase und Follow-up-Phase nach erster Progression.</p> <p>(1) Die Beste Gesamtansprechrates (BORR) wird ermittelt aus dem Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) an allen behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169).</p> <p>(2) 2-seitiges 95 %-KI nach Clopper-Pearson-Methode.</p>				

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

	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178		Erwachsene CA184-169	
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4	10 mg/kg Ipilimumab N = 8	3 mg/kg Ipilimumab N = 362	10 mg/kg Ipilimumab N = 365
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
(3) Die Krankheitskontrollrate (DCR) wird ermittelt aus dem Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung (SD) an allen behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten Patienten (CA184-169).				

### **3 mg/kg Ipilimumab**

In der pädiatrischen Studie CA184-178 zeigte beim Besten Ansprechen insgesamt (Best Overall Response, BOR) kein Jugendlicher ein komplettes oder partielles Ansprechen und 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) eine stabile Erkrankung. Somit betrug die Beste Gesamtansprechrage (Best Overall Response Rate, BORR) 0 % (95 %-KI: 0,0; 60,2) und die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) 25,0 % (95 %-KI: 0,6; 80,6). In der Erwachsenen-Studie CA184-169 zeigten beim Besten Ansprechen insgesamt 9 von 362 Erwachsenen (2,5 %) ein komplettes Ansprechen, 35 von 362 Erwachsenen (9,7 %) ein partielles Ansprechen und 57 von 362 Erwachsenen (15,7 %) eine stabile Erkrankung. Somit betrug die Beste Gesamtansprechrage 12,2 % (95 %-KI: 9,0; 16,0) und die Krankheitskontrollrate 27,9 % (95 %-KI: 23,3; 32,8) (Tabelle 4-40).

### Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen

Für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab entsprechen die Ergebnisse bei den Jugendlichen in Bezug auf das Objektive Ansprechen weitgehend den Ergebnissen der Erwachsenen. Somit sind die Ergebnisse beider Populationen vergleichbar und die Ergebnisse der Erwachsenen können im Rahmen des Evidenztransfers auf die Jugendlichen übertragen werden.

### **10 mg/kg Ipilimumab – Ergänzende Darstellung**

In der pädiatrischen Studie CA184-178 zeigte beim Besten Ansprechen insgesamt kein Jugendlicher ein komplettes Ansprechen, 2 von 8 Jugendlichen (25,0 %) zeigten ein partielles Ansprechen und 1 von 8 Jugendlichen (12,5 %) zeigte eine stabile Erkrankung. Somit betrug die Beste Gesamtansprechrage 25,0 % (95 %-KI: 3,2; 65,1) und die Krankheitskontrollrate 37,5 % (95 %-KI: 8,5; 75,5). In der Erwachsenen-Studie CA184-169 zeigten 8 von 365 Erwachsenen (2,2 %) ein komplettes Ansprechen, 48 von 365 Erwachsenen (13,2 %) ein partielles

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

Ansprechen und 59 von 365 Erwachsenen (16,2 %) eine stabile Erkrankung. Somit betrug die Beste Gesamtansprechrates 15,3 % (95 %-KI: 11,8; 19,5) und die Krankheitskontrollrate 31,5 % (95 %-KI: 26,8; 36,5) (Tabelle 4-40).

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

#### 4.3.2.3.3.2 Endpunkte Morbidität – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

##### 4.3.2.3.3.2.1 Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen – Studie CA184-169

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA184-169	<p>Bewertung von Symptomen anhand des <b>EORTC QLQ-C30-Fragebogens</b> Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue (Frage 10, 12 und 18)</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15)</li> <li>• Schmerz (Frage 9 und 12)</li> <li>• Dyspnoe (Frage 8)</li> <li>• Schlaflosigkeit (Frage 11)</li> <li>• Appetitminderung (Frage 13)</li> <li>• Obstipation (Frage 16)</li> <li>• Diarrhoe (Frage 17)</li> </ul> <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Wert zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 3 Wochen (Woche 4, 7 und 10) während der Therapie sowie zum Zeitpunkt Woche 12 und zum Ende der Behandlung.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	Fehlende Werte werden ersetzt, wobei die fehlenden Werte berechnet werden als Mittelwert aus allen entsprechenden Skalenwerten von Fragebögen, in denen mindestens die Hälfte aller Fragen bewertet wurde. Fragebögen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen nicht beantwortet wurden, werden als fehlend behandelt. Diese Vorgehensweise entspricht dem Handbuch des verwendeten Instruments.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA184-169	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**Studie CA184-169**

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn der Skalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

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

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

Für diesen Endpunkt lagen keine Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vor, weshalb keine vergleichende Darstellung mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Studie CA184-169 möglich war. Entsprechend sind diesbezügliche Aussagen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für diesen Endpunkt nur eingeschränkt möglich. Unberührt davon bleibt die sonstige Vergleichbarkeit (bezüglich Studien, Studienpopulationen, Wirkmechanismus und Pharmakokinetik, Erkrankungsbild, sonstige Ergebnisse) von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (siehe Abschnitte Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und 4.4.2).

### Studie CA184-169

Tabelle 4-43: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in CA184-169

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	Anzahl der Patienten in der Studie zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>(1)</sup>		Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen	
	3 mg/kg Ipilimumab	10 mg/kg Ipilimumab	3 mg/kg Ipilimumab	10 mg/kg Ipilimumab
Studienbeginn	362	365	317 (87,6 %)	321 (87,9 %)
Woche 4	357	359	298 (83,5 %)	288 (80,2 %)
Woche 7	345	346	262 (75,9 %)	258 (74,6 %)
Woche 10	332	332	218 (65,7 %)	208 (62,7 %)
Woche 12	319	311	163 (51,1 %)	139 (44,7 %)
Ende der Behandlung	309	305	91 (29,4 %)	94 (30,8 %)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30

(1) Berücksichtigt werden: Alle randomisierten Patienten zu Studienbeginn; zu weiteren Erhebungszeitpunkten: Patienten mit Tumorassessment bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Erhebung oder wenn die individuelle Studiendauer des Patienten länger ist, als der Zeitpunkt der Erhebung.

Der Anteil der Patienten mit ausgefülltem EORTC QLQ-C30 Fragebogen lag in CA184-169 in beiden Behandlungsgruppen bis zur Woche 4 über 80 %, und bis Woche 7 über 70 %.

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

Die Werte zu Baseline und die absoluten Veränderungen zu Baseline sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline – weitere Untersuchungen

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Veränderung zu Baseline			
	3 mg/kg Ipilimumab		10 mg/kg Ipilimumab	
	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)
<b>Fatigue</b>				
Baseline	333	27,74 (23,985)	340	27,25 (24,336)
Woche 4	289	4,71 (18,775)	292	5,73 (19,515)
Woche 7	255	9,93 (24,031)	253	9,79 (25,569)
Woche 10	214	11,32 (24,903)	205	14,93 (26,139)
Woche 12	160	13,89 (27,983)	139	19,38 (29,958)
Ende der Behandlung	92	12,08 (28,034)	89	14,11 (25,391)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>				
Baseline	333	5,71 (13,659)	340	5,20 (15,227)
Woche 4	290	1,21 (12,688)	292	3,31 (13,484)
Woche 7	255	5,03 (18,045)	253	5,27 (15,527)
Woche 10	214	2,80 (16,781)	205	6,59 (19,491)
Woche 12	160	4,69 (17,552)	139	6,59 (19,205)
Ende der Behandlung	92	4,71 (24,872)	89	2,81 (13,351)
<b>Schmerzen</b>				
Baseline	334	19,76 (24,516)	340	19,66 (25,508)
Woche 4	290	2,13 (19,467)	292	3,20 (20,709)
Woche 7	255	5,75 (23,093)	253	5,34 (24,913)
Woche 10	215	7,98 (24,743)	205	8,37 (28,755)
Woche 12	160	8,54 (25,967)	139	9,71 (29,618)
Ende der Behandlung	92	9,60 (28,413)	89	7,49 (26,946)

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Veränderung zu Baseline			
	3 mg/kg Ipilimumab		10 mg/kg Ipilimumab	
	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)
<b>Dyspnoe</b>				
Baseline	332	15,96 (23,948)	340	12,25 (20,566)
Woche 4	288	0,46 (19,273)	292	3,42 (22,186)
Woche 7	253	2,37 (20,863)	252	4,63 (25,435)
Woche 10	213	2,97 (21,391)	204	5,07 (23,429)
Woche 12	159	8,18 (22,725)	138	7,25 (28,404)
Ende der Behandlung	92	7,61 (25,727)	89	7,87 (21,333)
<b>Schlaflosigkeit</b>				
Baseline	333	24,22 (27,752)	339	20,26 (28,019)
Woche 4	289	-2,65 (24,467)	291	2,52 (24,474)
Woche 7	255	3,66 (32,193)	251	4,12 (26,930)
Woche 10	214	4,36 (27,629)	204	7,84 (26,335)
Woche 12	160	5,83 (26,049)	137	11,68 (28,466)
Ende der Behandlung	92	7,61 (30,901)	89	13,11 (32,806)
<b>Appetitminderung</b>				
Baseline	333	13,81 (25,138)	340	14,41 (25,439)
Woche 4	290	4,48 (22,846)	291	5,15 (23,655)
Woche 7	255	8,89 (26,774)	253	9,62 (26,885)
Woche 10	213	7,36 (27,910)	205	14,15 (30,792)
Woche 12	160	13,75 (32,674)	139	13,19 (33,960)
Ende der Behandlung	92	6,16 (32,378)	89	7,87 (28,437)
<b>Obstipation</b>				
Baseline	331	13,90 (23,244)	338	12,43 (22,608)
Woche 4	285	0,70 (21,475)	288	-0,81 (18,752)
Woche 7	253	1,58 (23,889)	252	0,40 (24,980)

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

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Veränderung zu Baseline			
	3 mg/kg Ipilimumab		10 mg/kg Ipilimumab	
	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)
Woche 10	212	0,47 (24,604)	202	-0,83 (23,614)
Woche 12	157	0,85 (24,735)	136	1,72 (24,112)
Ende der Behandlung	91	-0,37 (25,090)	89	-1,50 (26,548)
<b>Diarrhoe</b>				
Baseline	332	4,32 (12,074)	338	5,82 (15,482)
Woche 4	285	2,22 (15,029)	288	4,05 (20,518)
Woche 7	253	7,25 (22,326)	252	6,22 (24,011)
Woche 10	212	4,56 (21,895)	203	9,20 (29,532)
Woche 12	157	10,62 (27,745)	134	10,95 (32,898)
Ende der Behandlung	92	7,25 (24,622)	89	8,99 (29,629)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten mit Wert zum Erhebungszeitpunkt; SD = Standardabweichung				

Für alle Skalen und für beide Ipilimumab-Dosierungen zeigten sich ähnliche Veränderungen zu Baseline.

**4.3.2.3.3.2 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen – Studie CA184-169**

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA184-169	Bewertung des Gesundheitszustands anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens mit folgendem Summen-Score:

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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>EQ-5D Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)</li> </ul> <p>Die Änderung des EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Wert zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Woche 1 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 3 Wochen (Woche 4, 7 und 10) während der Therapie sowie zum Zeitpunkt Woche 12 und zum Ende der Behandlung.</li> </ul> <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.</p>

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA184-169	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**Studie CA184-169**

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das

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

vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

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

Für diesen Endpunkt lagen keine Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vor, weshalb keine vergleichende Darstellung mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Studie CA184-169 möglich war. Entsprechend sind diesbezügliche Aussagen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für diesen Endpunkt nur eingeschränkt möglich. Unberührt davon bleibt die sonstige Vergleichbarkeit (bezüglich Studien, Studienpopulationen, Wirkmechanismus und Pharmakokinetik, Erkrankungsbild, sonstige Ergebnisse) von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (siehe Abschnitte Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und 4.4.2).

### Studie CA184-169

Tabelle 4-47: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-VAS nach Erhebungszeitpunkt in CA184-169

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-VAS	Anzahl der Patienten in der Studie zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>(1)</sup>		Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen	
	3 mg/kg Ipilimumab	10 mg/kg Ipilimumab	3 mg/kg Ipilimumab	10 mg/kg Ipilimumab
Studienbeginn	362	365	328 (90,6 %)	331 (90,7 %)
Woche 4	357	359	312 (87,4 %)	298 (83,0 %)
Woche 7	345	346	269 (78,0 %)	261 (75,4 %)
Woche 10	332	332	230 (69,3 %)	215 (64,8 %)
Woche 12	319	311	170 (53,3 %)	145 (46,6 %)
Ende der Behandlung	309	305	93 (30,1 %)	95 (31,1 %)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; VAS = Visuelle Analogskala

(1) Berücksichtigt werden: Alle randomisierten Patienten zu Studienbeginn; zu weiteren Erhebungszeitpunkten: Patienten mit Tumorassessment bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Erhebung oder wenn die individuelle Studiendauer des Patienten länger ist, als der Zeitpunkt der Erhebung.

Der Anteil der Patienten mit ausgefülltem EQ-5D-VAS Fragebogen lag in CA184-169 in beiden Behandlungsgruppen bis zur Woche 4 über 80 %, und bis Woche 7 über 70 %.

Die Werte zu Baseline und die absoluten Veränderungen zu Baseline sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die EQ-5D VAS – beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline – weitere Untersuchungen

EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	Veränderung zu Baseline			
	3 mg/kg Ipilimumab		10 mg/kg Ipilimumab	
	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)
<b>EQ-5D VAS</b>				
Baseline	328	62,92 (28,992)	331	64,27 (29,278)
Woche 4	284	-0,42 (19,725)	277	-1,81 (18,254)
Woche 7	250	-3,99 (23,867)	248	-4,15 (20,043)
Woche 10	213	-4,12 (24,214)	199	-6,71 (20,262)
Woche 12	156	-2,11 (26,585)	136	-8,54 (25,721)
Ende der Behandlung	89	-5,09 (27,377)	87	-10,37 (30,880)
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten mit Wert zum Erhebungszeitpunkt; SD = Standardabweichung; VAS = Visuelle Analogskala				

Für beide Ipilimumab-Dosierungen zeigten sich ähnliche Veränderungen zu Baseline.

**4.3.2.3.3 Endpunkte Lebensqualität - weitere Untersuchungen – Studie CA184-169**

**4.3.2.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen – Studie CA184-169**

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA184-169	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des <b>EORTC QLQ-C30-Fragebogens</b> Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung des gesundheitlichen Status insgesamt (Fragen 29 und 30)</li> <li>• Physikalische Funktion (Fragen 1 bis 5)</li> <li>• Rollenfunktion (Fragen 6 und 7)</li> <li>• Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24)</li> <li>• Kognitive Funktion (Fragen 20 und 25)</li> <li>• Soziale Funktion (Fragen 26 und 27)</li> </ul> <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Wert zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 3 Wochen (Woche 4, 7 und 10) während der Therapie sowie zum Zeitpunkt Woche 12 und zum Ende der Behandlung.</li> </ul> <p>Fehlende Werte werden ersetzt, wobei die fehlenden Werte berechnet werden als Mittelwert aus allen entsprechenden Skalenwerten von Fragebögen, in denen mindestens die Hälfte aller Fragen bewertet wurde. Fragebögen, in denen weniger als die Hälfte der Fragen nicht beantwortet wurden, werden als fehlend behandelt. Diese Vorgehensweise entspricht dem Handbuch des verwendeten Instruments.</p>

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA184-169	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**Studie CA184-169**

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn der Skalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

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

Für diesen Endpunkt lagen keine Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vor, weshalb keine vergleichende Darstellung mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Studie CA184-169 möglich war. Entsprechend sind diesbezügliche Aussagen zur Übertragbarkeit der

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

Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für diesen Endpunkt nur eingeschränkt möglich. Unberührt davon bleibt die sonstige Vergleichbarkeit (bezüglich Studien, Studienpopulationen, Wirkmechanismus und Pharmakokinetik, Erkrankungsbild, sonstige Ergebnisse) von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (siehe Abschnitte Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und 4.4.2).

### Studie CA184-169

Tabelle 4-51: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in CA184-169

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	Anzahl der Patienten in der Studie zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>(1)</sup>		Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen	
	3 mg/kg Ipilimumab	10 mg/kg Ipilimumab	3 mg/kg Ipilimumab	10 mg/kg Ipilimumab
Studienbeginn	362	365	317 (87,6 %)	321 (87,9 %)
Woche 4	357	359	298 (83,5 %)	288 (80,2 %)
Woche 7	345	346	262 (75,9 %)	258 (74,6 %)
Woche 10	332	332	218 (65,7 %)	208 (62,7 %)
Woche 12	319	311	163 (51,1 %)	139 (44,7 %)
Ende der Behandlung	309	305	91 (29,4 %)	94 (30,8 %)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30

(1) Berücksichtigt werden: Alle randomisierten Patienten zu Studienbeginn; zu weiteren Erhebungszeitpunkten: Patienten mit Tumorassessment bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Erhebung oder wenn die individuelle Studiendauer des Patienten länger ist, als der Zeitpunkt der Erhebung.

Der Anteil der Patienten mit ausgefülltem EORTC QLQ-C30 Fragebogen lag in CA184-169 in beiden Behandlungsgruppen bis zur Woche 4 über 80 %, und bis Woche 7 über 70 %.

Die Werte zu Baseline und die absoluten Veränderungen zu Baseline sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline – weitere Untersuchungen

EORTC QLQ-C30 Funktionskalen	Veränderung zu Baseline			
	3 mg/kg Ipilimumab		10 mg/kg Ipilimumab	
	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)
<b>Gesundheitlicher Status insgesamt</b>				
Baseline	332	68,47 (21,427)	338	69,92 (22,471)
Woche 4	286	-2,01 (15,628)	287	-4,50 (18,074)
Woche 7	253	-6,03 (19,911)	252	-8,63 (22,109)
Woche 10	213	-6,14 (20,883)	203	-10,63 (23,058)
Woche 12	158	-8,07 (21,723)	137	-13,26 (25,756)
Ende der Behandlung	91	-11,17 (23,577)	89	-11,89 (20,331)
<b>Physikalische Funktion</b>				
Baseline	333	83,69 (19,294)	338	83,59 (18,793)
Woche 4	290	-3,57 (13,734)	290	-4,12 (13,215)
Woche 7	255	-7,27 (18,037)	251	-6,87 (18,473)
Woche 10	214	-8,27 (19,168)	205	-10,54 (21,226)
Woche 12	160	-9,72 (19,688)	139	-11,04 (22,125)
Ende der Behandlung	92	-11,50 (20,287)	89	-9,81 (20,697)
<b>Rollenfunktion</b>				
Baseline	333	78,43 (28,417)	340	78,28 (27,780)
Woche 4	290	-4,71 (24,151)	292	-4,34 (22,497)
Woche 7	255	-8,10 (29,536)	253	-9,42 (28,175)
Woche 10	214	-10,44 (29,385)	205	-16,18 (28,721)
Woche 12	160	-13,44 (32,778)	139	-20,38 (34,871)
Ende der Behandlung	92	-13,95 (31,765)	89	-17,23 (32,024)
<b>Emotionale Funktion</b>				
Baseline	333	76,25 (19,516)	338	78,56 (19,248)

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

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Veränderung zu Baseline			
	3 mg/kg Ipilimumab		10 mg/kg Ipilimumab	
	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)
Woche 4	287	2,87 (17,514)	288	1,85 (16,044)
Woche 7	254	1,16 (18,754)	252	0,01 (19,155)
Woche 10	213	1,40 (19,866)	203	-1,35 (20,378)
Woche 12	158	-1,90 (20,277)	136	-8,17 (23,669)
Ende der Behandlung	92	-4,05 (23,096)	89	-3,59 (20,219)
<b>Kognitive Funktion</b>				
Baseline	333	89,24 (16,871)	338	88,95 (18,463)
Woche 4	287	-1,80 (14,270)	288	-0,17 (16,014)
Woche 7	254	-3,87 (16,073)	252	-3,51 (20,930)
Woche 10	213	-5,01 (17,762)	203	-5,01 (18,192)
Woche 12	158	-6,12 (19,308)	136	-8,82 (20,076)
Ende der Behandlung	92	-6,70 (21,970)	89	-7,49 (18,466)
<b>Soziale Funktion</b>				
Baseline	333	82,03 (25,116)	338	81,16 (25,490)
Woche 4	287	-2,03 (21,608)	287	0,41 (21,339)
Woche 7	254	-5,05 (24,877)	252	-4,30 (26,072)
Woche 10	213	-5,48 (25,672)	203	-8,54 (26,397)
Woche 12	158	-6,96 (24,758)	136	-16,05 (32,986)
Ende der Behandlung	92	-7,97 (27,345)	89	-11,24 (29,599)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten mit Wert zum Erhebungszeitpunkt; SD = Standardabweichung				

Für alle Skalen und für beide Ipilimumab-Dosierungen zeigten sich ähnliche Veränderungen zu Baseline.

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

**4.3.2.3.3.2 Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert – weitere Untersuchungen – Studie CA184-169**

Tabelle 4-53: Operationalisierung von generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert

Studie	Operationalisierung
CA184-169	<p>Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (<b>EQ-5D</b>)-Fragebogens mit folgender Subskala (Domäne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EQ-5D-Indexwert (utility score)</li> </ul> <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Wert zu Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Woche 1 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 3 Wochen (Woche 4, 7 und 10) während der Therapie sowie zum Zeitpunkt Woche 12 und zum Ende der Behandlung.</li> </ul> <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde mit Hilfe deskriptiver Statistik ermittelt. Für den Indexwert (utility score) bedeutet eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn eine Verbesserung.</p>

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für generische Lebensqualität (EQ-5D-Indexwert)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA184-169	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**Studie CA184-169**

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Indexwertes berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat

umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D Indexwert als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

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

Für diesen Endpunkt lagen keine Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vor, weshalb keine vergleichende Darstellung mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Studie CA184-169 möglich war. Entsprechend sind diesbezügliche Aussagen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für diesen Endpunkt nur eingeschränkt möglich. Unberührt davon bleibt die sonstige Vergleichbarkeit (bezüglich Studien, Studienpopulationen, Wirkmechanismus und Pharmakokinetik, Erkrankungsbild, sonstige Ergebnisse) von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (siehe Abschnitte Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und 4.4.2).

**Studie CA184-169**

Tabelle 4-55: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens (EQ-5D-Indexwert) nach Erhebungszeitpunkt in CA184-169

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	Anzahl der Patienten in der Studie zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt <sup>(1)</sup>		Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen	
	3 mg/kg Ipilimumab	10 mg/kg Ipilimumab	3 mg/kg Ipilimumab	10 mg/kg Ipilimumab
Studienbeginn	362	365	331 (91,4 %)	333 (91,2 %)
Woche 4	357	359	310 (86,8 %)	305 (85,0 %)
Woche 7	345	346	268 (77,7 %)	265 (76,6 %)
Woche 10	332	332	230 (69,3 %)	218 (65,7 %)
Woche 12	319	311	170 (53,3 %)	145 (46,6 %)
Ende der Behandlung	309	305	95 (30,7 %)	96 (31,5 %)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions

(1) Berücksichtigt werden: Alle randomisierten Patienten zu Studienbeginn; zu weiteren Erhebungszeitpunkten: Patienten mit Tumorassessment bis zum jeweiligen Zeitpunkt der Erhebung oder wenn die individuelle Studiendauer des Patienten länger ist, als der Zeitpunkt der Erhebung.

Der Anteil der Patienten mit ausgefülltem EQ-5D-Fragebogen für die Auswertung des Indexwertes gemäß EQ-5D lag in CA184-169 in beiden Behandlungsgruppen bis zur Woche 4 über 80 %, und bis Woche 7 über 70 %.

Die Werte zu Baseline und die absoluten Veränderungen zu Baseline sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den EQ-5D-Indexwert (utility score) – beobachtete Werte und Veränderung zu Baseline – weitere Untersuchungen

EQ-5D-Indexwert (utility score)	Veränderung zu Baseline			
	3 mg/kg Ipilimumab		10 mg/kg Ipilimumab	
	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)	N	Änderung zu Studienbeginn MW (SD)
EQ-5D-Indexwert (utility score)				
Baseline	331	0,82 (0,162)	333	0,82 (0,181)
Woche 4	285	-0,00 (0,151)	285	-0,02 (0,141)
Woche 7	250	-0,04 (0,181)	251	-0,04 (0,168)
Woche 10	214	-0,05 (0,190)	204	-0,05 (0,177)
Woche 12	158	-0,05 (0,191)	136	-0,09 (0,201)
Ende der Behandlung	92	-0,07 (0,160)	89	-0,09 (0,190)
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MW = Mittelwert; N = Anzahl der randomisierten Patienten mit Wert zum Erhebungszeitpunkt; SD = Standardabweichung				

Für beide Ipilimumab-Dosierungen zeigten sich ähnliche Veränderungen zu Baseline.

#### 4.3.2.3.4 Endpunkte Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

Studie	Operationalisierung
CA184-178, CA184-169	<b>Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegendes UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE</b> Die unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftretenden UE sowie UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen (Arzneimittelnebenwirkungen, NW), wurden ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Behandlung (CA184-178) bzw. nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur

ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) (CA184-169) erhoben. Da in CA184-178 kein Patient eine erneute Behandlung erhalten hat, handelte es sich bei der letzten Behandlung jeweils auch um die letzte Behandlung der Induktionsphase. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation (All Treated-Population), die alle Patienten umfasst, denen mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde.

Die Darstellung der Ergebnisse der UE erfolgt deskriptiv für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg und ergänzend für die Dosierung von 10 mg/kg zu Jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE jeglichen Grades (Grad 1-5, unbekannter Grad). Die UE werden für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg zudem jeweils nach den einzelnen Graden und auf Ebene der Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) nach einzelnen Graden dargestellt. Es werden jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil der Patienten mit Ereignis an allen behandelten Patienten dargestellt.

Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:

- Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation)  
Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation.
- UE mit einem Schweregrad von 3-4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation).  
Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.
- Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation)  
Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis
  - zum Tod führte
  - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)
  - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert)
  - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte
  - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war
  - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen).Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.

Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.

Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (SUE oder nicht) gab.

SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an B-MS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.

- UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation)

Wird ein UE vom Prüfarzt als in kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation stehend berichtet, ist dies als Arzneimittelnebenwirkung (NW) definiert.

#### **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Sicherheitsprofils:**

##### ***Jegliche unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung (NW), NW Grad 3-4, Schwerwiegende NW (SNW), Therapieabbruch wegen NW***

Die Darstellung der Ergebnisse der NW erfolgt deskriptiv für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg und ergänzend für die Dosierung von 10 mg/kg zu Jeglicher NW, zu /NW Grad 3-4, zu SNW sowie zu Therapieabbruch wegen NW jeglichen Grades (Grad 1-5, unbekannter Grad).

##### ***Mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes unerwünschtes Ereignis (immune-related Adverse Event, irUE) und Immunvermittelte unerwünschte Reaktion (immune-mediated Adverse Reaction, imUR)***

IrUE und imUR sind bei einer immunonkologischen Behandlung UE von besonderem Interesse und umfassen Enterocolitis, Dermatitis, Hepatitis, Endokrinopathien, Neuropathien und andere weniger häufige immunologische UE. IrUE sind UE unbekannter Ätiologie, die mit dem Immunsystem in Verbindung stehen und vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend identifiziert werden. ImUR sind UE, die gemäß Beurteilung des Prüfarztes immunologischer Ätiologie sind. ImUR vermögen entzündliche Prozesse zu sein, die mit der Ipilimumab-Behandlung assoziiert sind. Die Beurteilung einer UE als imUR basiert auf einer retrospektiven Analyse des Prüfarztes unter Betrachtung der Gesamtsituation des Patienten (z.B. Begleittherapien, medizinische Vorgeschichte) sowie der Behandlung und des Behandlungsergebnisses des UE.

Die vom Prüfarzt dokumentierten irUE jeglichen Grades (Grad 1-5, unbekannter Grad) und imUR Grad 3-5 werden analog zu den UE analysiert und dargestellt, wobei die imUR nach Grad 3-4 und Grad 5 und auf Ebene der 6 Klassen Enterokolitis, Dermatitis, Endokrine Erkrankungen, Hepatitis, Neuropathien und Andere dargestellt werden.

Die Kodierung der UE/NW/irUE/imUR erfolgte nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0 (CA184-178) bzw. Version 18.1 (CA184-169). Die irUE wurden anhand prädefinierter Listen von Begriffen (high-level group terms, high-level terms und preferred terms) gemäß MedDRA erfasst. Der Schweregrad der UE/NW/irUE/imUR wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA184-178	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend
CA184-169	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**Studie CA184-178**

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns wird jedoch keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

**Studie CA184-169**

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analysen der Endpunkte wurden auf Basis der All Treated-Population durchgeführt, in der alle bzw. fast alle randomisierten Patienten enthalten waren: 3 mg/kg Ipilimumab: 362/362 (100,0 %) und 10 mg/kg Ipilimumab: 364/365 (99,7 %). Der nicht-enhaltene Patient wurde nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der Behandlung durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Verträglichkeit grundsätzlich als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

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

Da die Ergebnisse der Einzelstudien gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (Abschnitt 4.3.2.3.2.1), die Studien und die untersuchten Studienpopulationen vergleichbar sind (Abschnitt 4.3.2.3.2.1) und sowohl der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab, das Erkrankungsbild des malignen Melanoms als auch die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Ipilimumab vergleichbar zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind (Abschnitt 4.4.2), sind insgesamt auch die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie CA184-169 zur Verträglichkeit im Rahmen des Evidenztransfers gut auf Jugendliche ab 12 Jahren im deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>		Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>	
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4	10 mg/kg Ipilimumab N = 8	3 mg/kg Ipilimumab N = 362	10 mg/kg Ipilimumab N = 364
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliche UE	4 (100,0)	8 (100,0)	336 (92,8)	347 (95,3)
UE Grad 3-4	1 (25,0)	6 (75,0)	132 (36,5)	158 (43,4)
Schwerwiegende UE	1 (25,0)	6 (75,0)	183 (50,6)	234 (64,3)
Therapieabbruch wegen UE	1 (25,0)	5 (62,5)	68 (18,8)	114 (31,3)

kg = Kilogramm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)  
Patienten können mehr als ein Ereignis haben.

(1) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.  
Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

(2) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) erhoben.  
Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.1. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

Tabelle 4-60: Ergänzende Ergebnisse für Verträglichkeit – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169

	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>		Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>	
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4	10 mg/kg Ipilimumab N = 8	3 mg/kg Ipilimumab N = 362	10 mg/kg Ipilimumab N = 364
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliche NW	2 (50,0)	7 (87,5)	229 (63,3)	287 (78,8)
NW Grad 3-4	1 (25,0)	5 (62,5)	66 (18,2)	124 (34,1)
Schwerwiegende NW	1 (25,0)	5 (62,5)	66 (18,2)	133 (36,5)

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

Therapieabbruch wegen NW	1 (25,0)	5 (62,5)	68 (18,8)	114 (31,3)
irUE	2 (50,0)	4 (50,0)	197 (54,4)	269 (73,9)
imUR Grad 3-5	1 (25,0)	5 (62,5)	64 (17,7)	122 (33,5)

imUR = Immunvermittelte unerwünschte Reaktion (immune-mediated Adverse Reaction); irUE = Mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes unerwünschtes Ereignis (immune-related Adverse Event); kg = Kilogramm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; NW = Arzneimittelnebenwirkung  
 Patienten können mehr als ein Ereignis haben.

(1) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.  
 Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

(2) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) erhoben.  
 Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.1. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse nach schwerstem CTC-Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Patienten mit Ereignis	3 (75,0)	0	1 (25,0)	0	0	0	4 (100,0)	60 (16,6)	88 (24,3)	101 (27,9)	31 (8,6)	55 (15,2)	1 (0,3)	336 (92,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (50,0)	0	0	0	0	0	2 (50,0)	84 (23,2)	67 (18,5)	44 (12,2)	3 (0,8)	1 (0,3)	0	199 (55,0)

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

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (50,0)	0	0	0	0	0	2 (50,0)	92 (25,4)	65 (18,0)	26 (7,2)	6 (1,7)	5 (1,4)	0	194 (53,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (25,0)	1 (25,0)	0	0	0	0	2 (50,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (50,0)	0	0	0	0	0	2 (50,0)	63 (17,4)	32 (8,8)	17 (4,7)	4 (1,1)	1 (0,3)	0	117 (32,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (50,0)	0	0	0	0	0	2 (50,0)	34 (9,4)	13 (3,6)	12 (3,3)	2 (0,6)	3 (0,8)	0	64 (17,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (50,0)	0	0	0	0	0	2 (50,0)	113 (31,2)	49 (13,5)	8 (2,2)	0	0	0	170 (47,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	1 (25,0)	0	0	0	1 (25,0)	1 (0,3)	3 (0,8)	8 (2,2)	0	0	0	12 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (25,0)	0	0	0	0	0	1 (25,0)	31 (8,6)	35 (9,7)	18 (5,0)	3 (0,8)	2 (0,6)	0	89 (24,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	44 (12,2)	33 (9,1)	17 (4,7)	0	0	0	94 (26,0)

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

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	0	0	0	0	0	0	7 (1,9)	5 (1,4)	15 (4,1)	7 (1,9)	40 (11,0)	6 (1,7)	80 (22,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	0	0	0	0	0	38 (10,5)	19 (5,2)	14 (3,9)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	73 (20,2)
Untersuchungen	0	0	0	0	0	0	0	21 (5,8)	21 (5,8)	10 (2,8)	4 (1,1)	0	0	56 (15,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	23 (6,4)	9 (2,5)	8 (2,2)	0	1 (0,3)	0	41 (11,3)
Endokrine Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	13 (3,6)	15 (4,1)	6 (1,7)	3 (0,8)	0	0	37 (10,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0	0	0	0	0	0	6 (1,7)	16 (4,4)	7 (1,9)	1 (0,3)	0	0	30 (8,3)
Gefäßerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	12 (3,3)	12 (3,3)	5 (1,4)	0	0	0	29 (8,0)
Augenerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	19 (5,2)	4 (1,1)	1 (0,3)	0	0	0	24 (6,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	0	0	0	0	0	9 (2,5)	4 (1,1)	4 (1,1)	0	0	0	17 (4,7)

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

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	0	0	0	0	0	3 (0,8)	5 (1,4)	5 (1,4)	2 (0,6)	0	0	15 (4,1)
Herzerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	4 (1,1)	4 (1,1)	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,3)	0	13 (3,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths kongenital	0	0	0	0	0	0	0	6 (1,7)	5 (1,4)	0	0	0	0	11 (3,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	0	0	0	0	0	0	4 (1,1)	2 (0,6)	4 (1,1)	0	0	0	10 (2,8)

CTC = Common Terminology Criteria; kg = Kilogramm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

Patienten können mehr als ein Ereignis haben.

- (1) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.
- (2) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.1. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.
- (3) Die UE mit unbekanntem Grad sind in den UE jeglichen Grades enthalten.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach schwerstem CTC-Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Patienten mit Ereignis	0	0	1 (25,0)	0	0	0	1 (25,0)	3 (0,8)	25 (6,9)	70 (19,3)	29 (8,0)	55 (15,2)	1 (0,3)	183 (50,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	13 (3,6)	31 (8,6)	3 (0,8)	1 (0,3)	0	49 (13,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	0	0	0	0	0	3 (0,8)	3 (0,8)	10 (2,8)	6 (1,7)	5 (1,4)	0	27 (7,5)
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	0	0	0	0	0	2 (0,6)	3 (0,8)	9 (2,5)	4 (1,1)	1 (0,3)	0	19 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0,8)	8 (2,2)	2 (0,6)	3 (0,8)	0	16 (4,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	1 (25,0)	0	0	0	1 (25,0)	0	2 (0,6)	7 (1,9)	0	0	0	9 (2,5)

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

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (1,4)	13 (3,6)	3 (0,8)	2 (0,6)	0	23 (6,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0,6)	3 (0,8)	0	0	0	5 (1,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	3 (0,8)	13 (3,6)	7 (1,9)	40 (11,0)	6 (1,7)	70 (19,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	5 (1,4)
Untersuchungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	2 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (1,4)	0	1 (0,3)	0	6 (1,7)
Endokrine Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	4 (1,1)	6 (1,7)	3 (0,8)	0	0	14 (3,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	4 (1,1)	0	0	0	5 (1,4)
Gefäßerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0	0	3 (0,8)

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

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Augenerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0	3 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,6)	0	0	5 (1,4)
Herzerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0,8)	1 (0,3)	0	4 (1,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	2 (0,6)

CTC = Common Terminology Criteria; kg = Kilogramm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

Patienten können mehr als ein Ereignis haben.

- (1) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.
- (2) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.1. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.
- (3) Die UE mit unbekanntem Grad sind in den UE jeglichen Grades enthalten.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach schwerstem CTC-Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Patienten mit Ereignis	0	0	1 (25,0)	0	0	0	1 (25,0)	1 (0,3)	8 (2,2)	32 (8,8)	12 (3,3)	14 (3,9)	1 (0,3)	68 (18,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	4 (1,1)	18 (5,0)	1 (0,3)	0	0	24 (6,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	3 (0,8)	3 (0,8)	2 (0,6)	0	9 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	3 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	2 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	1 (25,0)	0	0	0	1 (25,0)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	2 (0,6)

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

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	3 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,6)	9 (2,5)	2 (0,6)	16 (4,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,3)
Untersuchungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	2 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)
Endokrine Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (0,8)	0	0	5 (1,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)

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

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Augenerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)
Herzerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)

CTC = Common Terminology Criteria; kg = Kilogramm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

Patienten können mehr als ein Ereignis haben.

(1) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

(2) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.1. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

(3) Die UE mit unbekanntem Grad sind in den UE jeglichen Grades enthalten.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für mit dem Immunsystem in Verbindung stehende unerwünschte Ereignisse (irUE) nach schwerstem CTC-Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Patienten mit Ereignis	1 (25,0)	0	1 (25,0)	0	0	0	2 (50,0)	85 (23,5)	61 (16,9)	43 (11,9)	7 (1,9)	1 (0,3)	0	197 (54,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0	0	0	0	0	0	30 (8,3)	29 (8,0)	28 (7,7)	3 (0,8)	1 (0,3)	0	91 (25,1)
Erkrankungen des Immunsystem	1 (25,0)	1 (25,0)	0	0	0	0	2 (50,0)	1 (0,3)	0	0	0	0	0	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (50,0)	0	0	0	0	0	2 (50,0)	90 (24,9)	39 (10,8)	5 (1,4)	0	0	0	134 (37,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	1 (25,0)	0	0	0	1 (25,0)	0	1 (0,3)	6 (1,7)	0	0	0	7 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	2 (0,6)	0	0	1 (0,3)	0	0	3 (0,8)
Untersuchungen	0	0	0	0	0	0	0	4 (1,1)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0	8 (2,2)
Endokrine Erkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	13 (3,6)	12 (3,3)	5 (1,4)	3 (0,8)	0	0	33 (9,1)

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

Systemorganklasse (SOC)	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>							Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>						
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4							3 mg/kg Ipilimumab N = 362						
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))													
	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>	1	2	3	4	5	unbe- kannt	jegli- cher Grad <sup>(3)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,3)
Augenerkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)

CTC = Common Terminology Criteria; kg = Kilogramm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

Patienten können mehr als ein Ereignis haben.

(1) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

(2) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.1. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

(3) Die UE mit unbekanntem Grad sind in den UE jeglichen Grades enthalten.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR) nach CTC-Schweregrad 3-5 auf Ebene der Klassen – weitere Untersuchungen – Studien CA184-178 und CA184-169

Klasse	Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 <sup>(1)</sup>		Erwachsene CA184-169 <sup>(2)</sup>	
	3 mg/kg Ipilimumab N = 4		3 mg/kg Ipilimumab N = 362	
	Patienten mit Ereignis nach schwerstem CTC-Schweregrad (n (%))			
	3-4	5	3-4	5
Patienten mit Ereignis	1 (25,0)	0	63 (17,4)	1 (0,3)
Enterokolitis	0	0	32 (8,8)	1 (0,3)
Dermatitis	0	0	6 (1,7)	0
Endokrine Erkrankungen	0	0	8 (2,2)	0
Hepatitis	1 (25,0)	0	7 (1,9)	0
Neuropathien	0	0	0	0
Andere	0	0	16 (4,4)	0

CTC = Common Terminology Criteria; kg = Kilogramm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

Patienten können mehr als ein Ereignis haben.

(1) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

(2) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.1. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.

### **3 mg/kg Ipilimumab**

In der pädiatrischen Studie CA184-178 trat bei allen 4 Jugendlichen (100,0 %) ein Jegliches UE auf und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 bei 336 von 362 Erwachsenen (92,8 %). Ein UE Grad 3-4 trat bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) und bei 132 von 362 Erwachsenen (36,5 %) auf. Ein Schwerwiegendes UE trat bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) und bei 183 von 362 Erwachsenen (50,6 %) auf. 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) und 68 von 362 Erwachsenen (18,8 %) brachen die Therapie wegen UE ab.

Bei den zusätzlichen Analysen zur umfassenden Darstellung des Endpunktes Verträglichkeit trat eine Jegliche NW bei 2 von 4 Jugendlichen (50,0 %) und bei 229 von 362 Erwachsenen (63,3 %) auf. Eine NW Grad 3-4 trat bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) und bei 66 von 362 Erwachsenen (18,2 %) auf. Das bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) aufgetretene Schwerwiegende UE wurde vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt, d.h. als Schwerwiegende NW, beurteilt. Bei den Erwachsenen trat eine Schwerwiegende NW bei 66 von 362 Patienten (18,2 %) auf. Sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen wurden alle Therapieabbrüche wegen UE vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt, d.h. als Therapieabbruch wegen NW, beurteilt.

Ein mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes UE trat bei 2 von 4 Jugendlichen (50,0 %) und bei 197 von 362 Erwachsenen (54,4 %) auf.

Bei den Jugendlichen waren die meisten UE (Jegliche UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE, irUE) vom Grad 1-2, wenige vom Grad 3 und jeweils kein UE vom Grad 4 oder 5. Es trat jeweils kein unbekanntes oder unerwartetes UE gegenüber den bisher von der Ipilimumab-Therapie bei Erwachsenen bekannten UE auf. Bei den Erwachsenen war der weitaus größte Anteil der jeweiligen UE auch vom Grad 1, 2 oder 3; ein deutlich geringerer Anteil der UE war vom Grad 4 oder 5 (Tabelle 4-61 bis Tabelle 4-64). Hierbei ist zu beachten, dass die untersuchte Patientenzahl der Erwachsenen sehr viel größer war als bei den Jugendlichen und damit auch die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE vom Grad 4 oder 5 auftritt. Insgesamt ist die Verteilung der Schweregrade der UE daher als ähnlich anzusehen.

Die immunvermittelten unerwünschten Reaktionen (imUR) Grad 3-5 waren primärer Endpunkt der pädiatrischen Studie CA184-178. Eine imUR Grad 3-4 trat bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) auf und bei keinem Jugendlichen eine imUR Grad 5. Bei 63 von 362 Erwachsenen (17,4 %) trat eine imUR Grad 3-4 auf und bei 1 Erwachsenen (0,3 %) eine imUR Grad 5 (Tabelle 4-65).

Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen

Für die zulassungskonforme Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab zeigten sich für die Verträglichkeit keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Jugendlichen und der Erwachsenen. Somit sind die Ergebnisse beider Populationen vergleichbar und die Ergebnisse der Erwachsenen können im Rahmen des Evidenztransfers auf die Jugendlichen übertragen werden.

Weitere Kenntnisse zum Sicherheitsprofil von Ipilimumab bei Jugendlichen aus klinischen Studien sind zukünftig im Rahmen von RCTs nicht zu erwarten. Zudem soll gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, vermieden werden [13]. Um dennoch weitere Kenntnisse zum Sicherheitsprofil von Ipilimumab bei Jugendlichen zu gewinnen, werden in Zukunft zu den üblichen Pharmakovigilanzaktivitäten Informationen von behandelnden Ärzten aus dem klinischen Alltag zu jedem der mit Ipilimumab behandelten pädiatrischen Patienten via Telefon und Fragebögen über einen Zeitraum von mehreren Monaten, auch nach Beendigung der Behandlung, gesammelt. Hierzu gehört auch die Teilnahme am „Dutch Melanoma Treatment Registry“, die als Auflage im Rahmen des Zulassungsprozesses für die hier betrachtete Indikationserweiterung durch die EMA erteilt wurde [15]. Weitere Langzeitdaten zur Sicherheit werden auch aus 2 laufenden pädiatrischen Studien gewonnen, die Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab untersuchen (CA209-908, CA209-070 [22, 23]).

**10 mg/kg Ipilimumab – Ergänzende Darstellung**

In der pädiatrischen Studie CA184-178 trat bei allen 8 Jugendlichen (100,0 %) ein Jegliches UE auf und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 bei 347 von 364 Erwachsenen (95,3 %). Ein UE Grad 3-4 trat bei 6 von 8 Jugendlichen (75,0 %) und bei 158 von 364 Erwachsenen (43,4 %) auf. Schwerwiegende UE traten bei 6 von 8 Jugendlichen (75,0 %) und bei 234 von 364 Erwachsenen (64,3 %) auf. 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) und 114 von 364 Erwachsenen (31,3 %) brachen die Therapie wegen UE ab.

Bei den zusätzlichen Analysen zur umfassenden Darstellung des Endpunktes Verträglichkeit trat eine Jegliche NW bei 7 von 8 Jugendlichen (87,5 %) und bei 287 von 364 Erwachsenen (78,8 %) auf. Eine NW Grad 3-4 trat bei 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) und bei 124 von 364 Erwachsenen (34,1 %) auf. Eine Schwerwiegende NW trat bei 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) und bei 133 von 364 Erwachsenen (36,5 %) auf. Alle Therapieabbrüche wegen UE wurden vom Prüfarzt jeweils als arzneimittelbedingt, d.h. als Therapieabbruch wegen NW, beurteilt.

Ein mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes UE trat bei 4 von 8 Jugendlichen (50,0 %) und bei 269 von 364 Erwachsenen (73,9 %) auf. Eine immunvermittelte unerwünschte Reaktion (imUR) Grad 3-5 trat bei 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) und bei 122 von 364 Erwachsenen (33,5 %) auf.

#### **4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen – CA184-178 und CA184-169**

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

Es wurden mit den in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegten Begründungen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – CA184-178 und CA184-169**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.1.3.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen Studiendesign und Patientenzahl einer Studie aufgrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Melanoms bei den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten einigen Besonderheiten und Limitationen. Aufgrunddessen liegen keine vergleichenden Daten zur Beantwortung der für das Dossier relevanten Fragestellung vor. Ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT war demnach nicht möglich. Indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT mit den aus der pädiatrischen Ipilimumab-Studie CA184-178 vorliegenden nicht-vergleichenden Daten würden, vorausgesetzt es läge überhaupt eine adäquate pädiatrische Studie für einen solchen Vergleich vor, aufgrund der geringen Patientenzahl von 4 mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg behandelten Patienten sehr viele Unsicherheiten mit sich bringen. Valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab in dieser Population wären diesen Analysen nicht zu entnehmen.

Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer, der gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 [13] und in Bezug auf den Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [14] eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten zulässt. Im Zulassungsverfahren wurde von der EMA ebenfalls ein Evidenztransfer basierend auf nicht-vergleichenden Daten herangezogen [15].

Die Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist eine adäquate Vergleichbarkeit verschiedener Aspekte zwischen der Ausgangspopulation (Erwachsene) und der Zielpopulation (*hier*: Jugendliche ab 12 Jahren) [14]. So sollen u.a. eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gegeben sein. Dies wird für Ipilimumab in der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg

anhand nicht-vergleichender Daten aus den Studien CA184-178 und CA184-169 im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten in der Studie CA184-178 werden für Jugendliche und Erwachsene ergänzend die Ergebnisse der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten dargestellt.

In der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Zulassungsstudie CA184-178 und in der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden und multizentrischen Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab (3 mg/kg und 10 mg/kg) bei Jugendlichen (12 -17 Jahre) bzw. Erwachsenen mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV untersucht. In der Studie CA184-178 gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen von Ipilimumab behandelt wurden, dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit einem Amendment wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt. Ausgenommen dessen, dass die pädiatrische Studie CA184-178 eine einarmige Studie und die Erwachsenen-Studie CA184-169 eine RCT war, waren die Studien hinsichtlich des Studiendesigns, der Endpunkte und deren Operationalisierungen insgesamt vergleichbar. Auch die Studienpopulationen zeigten hinsichtlich der Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften – erwartungsgemäß mit Ausnahme des Alters, der Größe und des Gewichts – keine maßgeblichen Unterschiede (Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und Anhang 4-E).

Weitere Aspekte im Bezug auf die Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind in Abschnitt 4.4.2 beschrieben.

## **Mortalität – Gesamtüberleben (OS)**

### ***3 mg/kg Ipilimumab***

In der pädiatrischen Studie CA184-178 verstarben 2 von 4 Jugendlichen (50 %) und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 verstarben 279 von 362 Erwachsenen (77,1 %). Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Jugendlichen 18,2 Monate (95 %-KI: 8,9; 18,2) und bei den Erwachsenen 11,5 Monate (95 %-KI: 9,9; 13,3). Die auf den Kaplan-Meier-Schätzern basierende 1-Jahres-Überlebensrate betrug für die Jugendlichen 75,0 % (95 %-KI: 12,8; 96,1) und für die Erwachsenen 47,6 % (95 %-KI: 42,4; 52,7). Die 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate betrug für die Erwachsenen 31,0 % (95 %-KI: 26,2; 35,8) bzw. 23,2 % (95 %-KI: 18,9; 27,7) (Tabelle 4-38).

***10 mg/kg Ipilimumab – Ergänzende Darstellung***

In der pädiatrischen Studie CA184-178 verstarben 3 von 8 Jugendlichen (37,5 %) und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 verstarben 262 von 365 Erwachsenen (71,8 %). Die mediane Überlebenszeit wurde bei den Jugendlichen nicht erreicht (N.A. (95 %-KI: 5,2; N.A.)) und betrug bei den Erwachsenen 15,7 Monate (95 %-KI: 11,6; 17,8). Die auf den Kaplan-Meier-Schätzern basierende 1-Jahres-Überlebensrate betrug für die Jugendlichen 62,5 % (95 %-KI: 22,9; 86,1) und für die Erwachsenen 54,3 % (95 %-KI: 49,0; 59,3). Die 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate betrug für die Erwachsenen 38,5 % (95 %-KI: 33,4; 43,5) bzw. 31,2 % (95 %-KI: 26,4; 36,0). Entsprechende Werte für Jugendliche aus der Studie CA184-178 liegen aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer nicht vor (Tabelle 4-38).

**Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung des Endpunktes Mortalität:****Progressionsfreies Überleben (PFS) nach mWHO-Kriterien*****3 mg/kg Ipilimumab***

In der pädiatrischen Studie CA184-178 hatten alle 4 Jugendlichen (100,0 %) ein Progressionsereignis und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 hatten 330 von 362 Erwachsenen (91,2 %) ein Progressionsereignis. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug bei den Jugendlichen 2,6 Monate (95 %-KI: 2,3; 8,5) und bei den Erwachsenen 2,8 Monate (95 %-KI: 2,8; 2,8) (Tabelle 4-39).

***10 mg/kg Ipilimumab – Ergänzende Darstellung***

In der pädiatrischen Studie CA184-178 hatten 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) ein Progressionsereignis und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 hatten 328 von 365 Erwachsenen (89,9 %) ein Progressionsereignis. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug bei den Jugendlichen 2,9 Monate, wobei die obere Grenze des 95 %-KI noch nicht erreicht wurde (95 %-KI: 0,7; N.A.); bei den Erwachsenen betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,8 Monate (95 %-KI: 2,8; 3,0) (Tabelle 4-39).

**Objektives Ansprechen (BOR, BORR, DCR) nach mWHO-Kriterien*****3 mg/kg Ipilimumab***

In der pädiatrischen Studie CA184-178 zeigte beim Besten Ansprechen insgesamt (Best Overall Response, BOR) kein Jugendlicher ein komplettes oder partielles Ansprechen und 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) eine stabile Erkrankung. Somit betrug die Beste Gesamtansprechrates (Best Overall Response Rate, BORR) 0 % (95 %-KI: 0,0; 60,2) und die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) 25,0 % (95 %-KI: 0,6; 80,6). In der Erwachsenen-Studie CA184-169 zeigten beim Besten Ansprechen insgesamt 9 von 362 Erwachsenen (2,5 %) ein komplettes Ansprechen, 35 von 362 Erwachsenen (9,7 %) ein partielles Ansprechen und 57 von 362 Erwachsenen (15,7 %) eine stabile Erkrankung. Somit betrug die Beste Gesamtansprechrates 12,2 % (95 %-KI: 9,0; 16,0) und die Krankheitskontrollrate 27,9 % (95 %-KI: 23,3; 32,8) (Tabelle 4-40).

**10 mg/kg Ipilimumab – Ergänzende Darstellung**

In der pädiatrischen Studie CA184-178 zeigte beim Besten Ansprechen insgesamt kein Jugendlicher ein komplettes Ansprechen, 2 von 8 Jugendlichen (25,0 %) zeigten ein partielles Ansprechen und 1 von 8 Jugendlichen (12,5 %) zeigte eine stabile Erkrankung. Somit betrug die Beste Gesamtansprechrates 25,0 % (95 %-KI: 3,2; 65,1) und die Krankheitskontrollrate 37,5 % (95 %-KI: 8,5; 75,5). In der Erwachsenen-Studie CA184-169 zeigten 8 von 365 Erwachsenen (2,2 %) ein komplettes Ansprechen, 48 von 365 Erwachsenen (13,2 %) ein partielles Ansprechen und 59 von 365 Erwachsenen (16,2 %) eine stabile Erkrankung. Somit betrug die Beste Gesamtansprechrates 15,3 % (95 %-KI: 11,8; 19,5) und die Krankheitskontrollrate 31,5 % (95 %-KI: 26,8; 36,5) (Tabelle 4-40).

**Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30**

Für diesen Endpunkt lagen keine Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vor, weshalb keine vergleichende Darstellung mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Studie CA184-169 möglich war.

Für alle Skalen und für beide Ipilimumab-Dosierungen zeigten sich ähnliche Veränderungen zu Baseline.

**Morbidität - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**

Für diesen Endpunkt lagen keine Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vor, weshalb keine vergleichende Darstellung mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Studie CA184-169 möglich war.

Für beide Ipilimumab-Dosierungen zeigten sich ähnliche Veränderungen zu Baseline.

**Lebensqualität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**

Für diesen Endpunkt lagen keine Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vor, weshalb keine vergleichende Darstellung mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Studie CA184-169 möglich war.

Für alle Skalen und für beide Ipilimumab-Dosierungen zeigten sich ähnliche Veränderungen zu Baseline.

**Lebensqualität - Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert**

Für diesen Endpunkt lagen keine Daten aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vor, weshalb keine vergleichende Darstellung mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Studie CA184-169 möglich war.

Für beide Ipilimumab-Dosierungen zeigten sich ähnliche Veränderungen zu Baseline.

## Verträglichkeit

### *3 mg/kg Ipilimumab*

In der pädiatrischen Studie CA184-178 trat bei allen 4 Jugendlichen (100,0 %) ein Jegliches UE auf und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 bei 336 von 362 Erwachsenen (92,8 %). Ein UE Grad 3-4 trat bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) und bei 132 von 362 Erwachsenen (36,5 %) auf. Ein Schwerwiegendes UE trat bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) und bei 183 von 362 Erwachsenen (50,6 %) auf. 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) und 68 von 362 Erwachsenen (18,8 %) brachen die Therapie wegen UE ab.

Bei den zusätzlichen Analysen zur umfassenden Darstellung des Endpunktes Verträglichkeit trat eine Jegliche NW bei 2 von 4 Jugendlichen (50,0 %) und bei 229 von 362 Erwachsenen (63,3 %) auf. Eine NW Grad 3-4 trat bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) und bei 66 von 362 Erwachsenen (18,2 %) auf. Das bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) aufgetretene Schwerwiegende UE wurde vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt, d.h. als Schwerwiegende NW, beurteilt. Bei den Erwachsenen trat eine Schwerwiegende NW bei 66 von 362 Patienten (18,2 %) auf. Sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen wurden alle Therapieabbrüche wegen UE vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt, d.h. als Therapieabbruch wegen NW, beurteilt.

Ein mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes UE trat bei 2 von 4 Jugendlichen (50,0 %) und bei 197 von 362 Erwachsenen (54,4 %) auf.

Bei den Jugendlichen waren die meisten UE (Jegliche UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE, irUE) vom Grad 1-2, wenige vom Grad 3 und jeweils kein UE vom Grad 4 oder 5. Es trat jeweils kein unbekanntes oder unerwartetes UE gegenüber den bisher von der Ipilimumab-Therapie bei Erwachsenen bekannten UE auf. Bei den Erwachsenen war der weitaus größte Anteil der jeweiligen UE auch vom Grad 1, 2 oder 3; ein deutlich geringerer Anteil der UE war vom Grad 4 oder 5 (Tabelle 4-61 bis Tabelle 4-64). Hierbei ist zu beachten, dass die untersuchte Patientenzahl der Erwachsenen sehr viel größer war als bei den Jugendlichen und damit auch die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE vom Grad 4 oder 5 auftritt. Insgesamt ist die Verteilung der Schweregrade der UE daher als ähnlich anzusehen.

Die immunvermittelten unerwünschten Reaktionen (imUR) Grad 3-5 waren primärer Endpunkt der pädiatrischen Studie CA184-178. Eine imUR Grad 3-4 trat bei 1 von 4 Jugendlichen (25,0 %) auf und bei keinem Jugendlichen eine imUR Grad 5. Bei 63 von 362 Erwachsenen (17,4 %) trat eine imUR Grad 3-4 auf und bei 1 Erwachsenen (0,3 %) eine imUR Grad 5 (Tabelle 4-65).

Weitere Kenntnisse zum Sicherheitsprofil von Ipilimumab bei Jugendlichen aus klinischen Studien sind zukünftig im Rahmen von RCTs nicht zu erwarten. Zudem soll gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, vermieden werden [13]. Um dennoch weitere Kenntnisse zum Sicherheitsprofil von Ipilimumab bei Jugendlichen zu gewinnen, werden in Zukunft zu den üblichen Pharmakovigilanzaktivitäten Informationen von

behandelnden Ärzten aus dem klinischen Alltag zu jedem der mit Ipilimumab behandelten pädiatrischen Patienten via Telefon und Fragebögen über einen Zeitraum von mehreren Monaten, auch nach Beendigung der Behandlung, gesammelt. Hierzu gehört auch die Teilnahme am „Dutch Melanoma Treatment Registry“, die als Auflage im Rahmen des Zulassungsprozesses für die hier betrachtete Indikationserweiterung durch die EMA erteilt wurde [15]. Weitere Langzeitdaten zur Sicherheit werden auch aus 2 laufenden pädiatrischen Studien gewonnen, die Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab untersuchen (CA209-908, CA209-070 [22, 23]).

### ***10 mg/kg Ipilimumab – Ergänzende Darstellung***

In der pädiatrischen Studie CA184-178 trat bei allen 8 Jugendlichen (100,0 %) ein Jegliches UE auf und in der Erwachsenen-Studie CA184-169 bei 347 von 364 Erwachsenen (95,3 %). Ein UE Grad 3-4 trat bei 6 von 8 Jugendlichen (75,0 %) und bei 158 von 364 Erwachsenen (43,4 %) auf. Schwerwiegende UE traten bei 6 von 8 Jugendlichen (75,0 %) und bei 234 von 364 Erwachsenen (64,3 %) auf. 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) und 114 von 364 Erwachsenen (31,3 %) brachen die Therapie wegen UE ab.

Bei den zusätzlichen Analysen zur umfassenden Darstellung des Endpunktes Verträglichkeit trat eine Jegliche NW bei 7 von 8 Jugendlichen (87,5 %) und bei 287 von 364 Erwachsenen (78,8 %) auf. Eine NW Grad 3-4 trat bei 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) und bei 124 von 364 Erwachsenen (34,1 %) auf. Eine Schwerwiegende NW trat bei 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) und bei 133 von 364 Erwachsenen (36,5 %) auf. Alle Therapieabbrüche wegen UE wurden vom Prüfarzt jeweils als arzneimittelbedingt, d.h. als Therapieabbruch wegen NW, beurteilt.

Ein mit dem Immunsystem in Verbindung stehendes UE trat bei 4 von 8 Jugendlichen (50,0 %) und bei 269 von 364 Erwachsenen (73,9 %) auf. Eine immunvermittelte unerwünschte Reaktion (imUR) Grad 3-5 trat bei 5 von 8 Jugendlichen (62,5 %) und bei 122 von 364 Erwachsenen (33,5 %) auf.

### **Fazit für den Evidenztransfer**

Anhand der Ergebnisse der pädiatrischen Studie CA184-178 und der Erwachsenen-Studie CA184-169 konnte insgesamt ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für Ipilimumab in der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen gezeigt werden. Damit ist dieser Aspekt der Voraussetzung der adäquaten Vergleichbarkeit für einen Evidenztransfer gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [14] erfüllt.

Auch die EMA hat im Rahmen der Zulassung von Ipilimumab für die pädiatrische Patientenpopulation einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf jugendliche Patienten herangezogen, womit eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und der Sicherheit von Ipilimumab bei diesen Patientenpopulationen auch seitens der Zulassungsbehörde bestätigt wurde [15]:

*“Although limited data is presented on paediatric patients who were treated with ipilimumab, an anti-tumour activity in terms of BORR, SD and PFS can be observed in the studies of paediatric patients with advanced melanoma. Together with the PK results and efficacy data in the proposed dose in adult patients in the same clinical setting, it is considered acceptable to extrapolate the clinical benefit to the paediatric population with a similar course of disease and prognosis as for the adult population. Given the mechanism of action of ipilimumab and the overlapping PK exposures in paediatric and adult patients, it is very likely that paediatric patients may derived the same beneficial treatment effect as for adults and hence, the CHMP has agreed to a paediatric indication for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adolescents 12 years of age and older.”*

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Der G-BA hat für Ipilimumab zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom als ZVT eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ festgelegt. Der G-BA führte hierzu aus, dass lediglich Dacarbazin und Lomustin aufgrund der fehlenden Einschränkung der Anwendungsgebiete auf die Anwendung bei Erwachsenen als für Jugendliche zugelassene Arzneimittel anzusehen seien. Nach Ansicht von B-MS entspricht die fehlende formale Einschränkung auf erwachsene Patienten allerdings eher dem Vorgehen der Zulassungsbehörden zum Zeitpunkt der Zulassung von Dacarbazin und Lomustin als einer Zulassung explizit für pädiatrische Patienten. Keiner der jeweiligen Fachinformationen sind Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen oder spezielle Angaben zur Anwendung zu entnehmen [3-5]. In den jeweiligen Fachinformationen zu Dacarbazin ist sogar angegeben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern/Jugendlichen bisher noch nicht erwiesen sei und solange keine weiteren Erfahrungswerte vorlägen, noch keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden könnten [3, 5]. Des Weiteren sind Dacarbazin und Lomustin für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen nicht mehr empfohlen. Alle in den Leitlinien für Erwachsene empfohlenen Arzneimittel sind für Jugendliche nicht zugelassen. Für Erwachsene zugelassen sind Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie Nivolumab+Ipilimumab, Cobimetinib+Vemurafenib und Trametinib+Dabrafenib [4-12].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen Studiendesign und Patientenzahl einer Studie aufgrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Melanoms bei den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten einigen Besonderheiten und Limitationen. Aufgründessen liegen keine vergleichenden Daten zur Beantwortung der

für das Dossier relevanten Fragestellung vor. Ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT war demnach nicht möglich. Indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT mit den aus der pädiatrischen Ipilimumab-Studie CA184-178 vorliegenden nicht-vergleichenden Daten würden, vorausgesetzt es läge überhaupt eine adäquate pädiatrische Studie für einen solchen Vergleich vor, aufgrund der geringen Patientenanzahl von 4 mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg behandelten Patienten sehr viele Unsicherheiten mit sich bringen. Valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab in dieser Population wären diesen Analysen nicht zu entnehmen.

Daher erfolgt die Nutzenbewertung von Ipilimumab für Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf einem Evidenztransfer, der gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 [13] und in Bezug auf den Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [14] eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten zulässt. Im Zulassungsverfahren wurde von der EMA ebenfalls ein Evidenztransfer basierend auf nicht-vergleichenden Daten herangezogen [15].

Die Zulassung basierte u.a. auf der nicht randomisierten, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie CA184-178, die auch als einzige für die vorliegende Fragestellung relevante pädiatrische Studie identifiziert werden konnte. In der Studie gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg), dennoch war die Studie einarmig. Die beiden Gruppen waren nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit einem Amendment wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.

Nach § 11 des 2. Kapitels der Verfo des G-BA sind nicht-vergleichende Studien der Evidenzstufe IV zuzuordnen und damit grundsätzlich eher von nicht sehr hoher Aussagekraft [60]. Für die Beurteilung der Aussagekraft der Studie CA184-178 sind allerdings die Besonderheiten des vorliegenden Anwendungsgebiets zu berücksichtigen. So ist die pädiatrische Patientenpopulation im Hinblick auf die Entwicklung von Arzneimitteln und deren Prüfung in klinischen Studien ein besonders schutzbedürftiges und sehr heterogenes Patientenkollektiv. Viele der im Körper ablaufenden Prozesse befinden sich bei pädiatrischen Patienten noch in Reifungs- und Entwicklungsstadien, welche sich je nach Alter stark voneinander unterscheiden können und durch die Gabe von Arzneimitteln irreversibel geschädigt werden können. Daher soll in pädiatrischen Studien die Patientenanzahl möglichst gering gehalten werden. Im Falle des fortgeschrittenen Melanoms bedingt zudem die Seltenheit der Erkrankung in der pädiatrischen Patientenpopulation erhebliche Rekrutierungsprobleme. Die Rekrutierungsprobleme führten auch zur vorzeitigen Beendigung der Studie CA184-178. Von den geplanten 30 Patienten wurden nur 14 Patienten in die Studie eingeschlossen und nur 4 Patienten wurden mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab behandelt. Die Änderung der Patientenzahl wurde vom Pädiatrieausschuss der EMA genehmigt

[15, 56]. De facto ist die Durchführung einer RCT in diesem Anwendungsgebiet somit unmöglich. Darüber hinaus soll gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, vermieden werden [13], weswegen weitere Studien oder Studien höherer Evidenzstufe mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet auch zukünftig nicht zu erwarten sind.

Für die Beurteilung der Aussagekraft der Studie ist weiterhin zu berücksichtigen, dass diese nach ICH/GCP-Richtlinien durchgeführt und durch ein unabhängiges Datenkontrollkomitee monitoriert wurde. Die Tumorbeurteilungen sind nach definierten Kriterien, den modifizierten Kriterien der WHO (mWHO) und den definierten immune-related Response Criteria (irRC), erfolgt. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde aufgrund des einarmigen Studiendesigns zwar nicht beurteilt, aber anhand der Studiendokumente (klinischer Studienbericht, statistischer Analyseplan und Studienprotokoll), der Studienregistereinträge und der Publikation zur Studie wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Faktoren, die die Aussagekraft der Studienergebnisse beeinflussen könnten, identifiziert (Anhang 4-F). Die Studie wurde von der EMA im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans zu Ipilimumab auch als ethisch vertretbar und angemessen anerkannt und zur Zulassung herangezogen [15]. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte ist die Aussagekraft der pädiatrischen Studie folglich als den für diese Analyse gestellten Anforderungen entsprechend einzustufen.

Für den Evidenztransfer werden Daten der Erwachsenen-Studie CA184-169 herangezogen, da diese auch im Zulassungsverfahren zur Verträglichkeit herangezogen wurden, einen aktuellen Erkenntnisstand zur Anwendung von Ipilimumab bei Erwachsenen widerspiegeln und die Studie hinsichtlich des Studienablaufs, der Studienpopulation – erwartungsgemäß mit Ausnahme des Alters, der Größe und des Gewichts – sowie den untersuchten Dosierungen, Endpunkten und deren Operationalisierungen vergleichbar zu der pädiatrischen Studie ist (Abschnitt 4.2.5.2 und 4.3.2.3.2.1). CA184-169 ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde RCT und ist damit der Evidenzstufe Ib gemäß der VerFO des G-BA zuzuordnen [60]. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Anhang 4-F) ist die Aussagekraft der Studienergebnisse demnach als sehr hoch zu beurteilen. Die sehr hohe Aussagekraft der Ergebnisse für Erwachsene führt zu einer hohen Aussagekraft des Evidenztransfers und folglich zu einer höheren Aussagekraft der Nachweise für die relevante Population der Jugendlichen ab 12 Jahren gegenüber einer alleinigen Betrachtung der Ergebnisse der Jugendlichen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant bzw. für den Evidenztransfer relevant (Abschnitt 4.2.5.2; ausgenommen Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität für die keine Ergebnisse aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vorlagen), sodass die vorgelegten Ergebnisse für Jugendliche und Erwachsene und dem darauf basierenden Evidenztransfer zusammengenommen der höchstmöglichen Aussagekraft für die vorliegende Fragestellung entsprechen und die bestverfügbare Evidenz darstellen.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Die Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA eine adäquate Vergleichbarkeit folgender Aspekte zwischen der Ausgangspopulation (Erwachsene) und der Zielpopulation (*hier*: Jugendliche ab 12 Jahren) [14]:

- vergleichbarer Wirkmechanismus und vergleichbare Pharmakokinetik
- vergleichbares Erkrankungsbild
- vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Für Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren sind die Voraussetzungen für den Evidenztransfer erfüllt:

***Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus und der Pharmakokinetik***

Ipilimumab ist ein Inhibitor des zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4, CTLA-4), der über eine Deaktivierung von gereiften T-Zellen eine Aktivierung des Immunsystems und damit die Eliminierung von Tumorzellen bewirkt [1].

In Abschnitt 2.1.2 in Modul 2 ist ausführlich beschrieben, dass die Ausreifung und Differenzierung von T-Zellen bis zum 12. Lebensjahr bereits erfolgt ist. Es gibt somit keinen maßgeblichen Unterschied des im Rahmen der Deaktivierung von gereiften T-Zellen ablaufenden CTLA-4-Signalwegs zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen und eine Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus von Ipilimumab über die CTLA-4-Inhibition ist gegeben. Zudem ist in Modul 2 dargestellt, dass relevante pharmakokinetische Parameter wie  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-21}$  und  $C_{trough}$  zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen vergleichbar sind.

***Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes***

In Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 C ist ausführlich beschrieben, dass die Ursachen und die Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sowie die Histologie, die betroffenen Körperstellen, die Tumordicke und das Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose sich nicht maßgeblich zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen unterscheiden. Auch die prognostischen Faktoren und das Outcome sind vergleichbar. Somit liegt insgesamt eine Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes vor.

***Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit***

In Abschnitt 4.3.2.3.2.1 in Modul 4 C ist ausführlich beschrieben, dass die für den Nachweis der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogenen Studien – die pädiatrische Studie CA184-178 und die Erwachsenen-Studie CA184-169 – hinsichtlich der Studienpopulationen, der untersuchten Dosierungen, des Studienablaufs, der Ein- und Ausschlusskriterien, der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierungen sehr ähnlich sind.

In Abschnitt 4.3.2.3.3 in Modul 4 C sind die Ergebnisse aus CA184-178 und CA184-169 zum Gesamtüberleben, zum Progressionsfreien Überleben und zum Objektiven Ansprechen (Bestes Ansprechen insgesamt, Beste Gesamtansprechrage, Krankheitskontrollrate) sowie zur Verträglichkeit dargestellt. Zu den Endpunkten Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30, Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert lagen nur Daten aus der Erwachsenen-Studie CA184-169 vor. Bei der Interpretation der Ergebnisse bedarf es der Berücksichtigung der limitierten Verfügbarkeit von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Jugendliche.

Um dennoch weitere Kenntnisse zum Sicherheitsprofil von Ipilimumab bei Jugendlichen zu gewinnen, werden in Zukunft zusätzlich zu den üblichen Pharmakovigilanzaktivitäten Informationen von behandelnden Ärzten aus dem klinischen Alltag zu jedem der mit Ipilimumab behandelten pädiatrischen Patienten via Telefon und Fragebögen über einen

Zeitraum von mehreren Monaten, auch nach Beendigung der Behandlung, gesammelt. Hierzu gehört auch die Teilnahme am „Dutch Melanoma Treatment Registry“, die als Auflage im Rahmen des Zulassungsprozesses für die hier betrachtete Indikationserweiterung durch die EMA erteilt wurde [15]. Weitere Langzeitdaten zur Sicherheit werden auch aus 2 laufenden pädiatrischen Studien gewonnen, die Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab untersuchen (CA209-908, CA209-070 [22, 23]).

Insgesamt zeigten sich aber keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Ipilimumab in der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg für Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen und somit ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zwischen den beiden Populationen. Dies wird im Folgenden zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Ergebnisse für 3 mg/kg Ipilimumab – Jugendliche 12-17 Jahre und Erwachsene – CA184-178 und CA184-169

<b>Jugendliche 12-17 Jahre</b> <b>CA184-178</b> <b>3 mg/kg Ipilimumab</b> <b>N = 4</b>	<b>Erwachsene</b> <b>CA184-169</b> <b>3 mg/kg Ipilimumab</b> <b>N = 362</b>
<b>Mortalität – Gesamtüberleben (OS)</b>	
Patienten mit Ereignis (n (%))	
2 (50,0)	279 (77,1)
Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	
18,2 (8,9; 18,2)	11,5 (9,9; 13,3)
1-Jahres-Überlebensrate in % (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	
75,0 (12,8; 96,1)	47,6 (42,4; 52,7)
<b>Verträglichkeit<sup>(3)</sup></b>	
<i>Jegliche UE / UE Grad 3-4 / SUE / Therapieabbruch wegen UE (n (%))</i>	
4 (100,0) / 1 (25,0) / 1 (25,0) / 1 (25,0)	336 (92,8) / 132 (36,5) / 183 (50,6) / 68 (18,8)
<p>kg = Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten und behandelten (CA184-169) Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; NW = Arzneimittelnebenwirkung; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Median und assoziiertes 2-seitiges 95 %-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley.</p> <p>(2) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation berechnet.</p> <p>(3) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung (CA184-178) bzw. der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) (CA184-169) erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0 (CA184-178) bzw. Version 18.1 (CA184-169). Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.</p>	

### Fazit für den Evidenztransfer

Der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab, das Erkrankungsbild des malignen Melanoms sowie das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ipilimumab ist für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene vergleichbar. Damit ist die Voraussetzung der adäquaten Vergleichbarkeit für einen Evidenztransfer gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA [14] erfüllt.

Auch die EMA bestätigte eine Vergleichbarkeit der o.g. Aspekte zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen, welche im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Ipilimumab für die pädiatrische Patientenpopulation ebenfalls wichtige Kriterien für den Evidenztransfer darstellten [15]:

*“Although limited data is presented on paediatric patients who were treated with ipilimumab, an anti-tumour activity in terms of BORR, SD and PFS can be observed in the studies of paediatric patients with advanced melanoma. Together with the PK results and efficacy data in the proposed dose in adult patients in the same clinical setting, it is considered acceptable to extrapolate the clinical benefit to the paediatric population with a similar course of disease and prognosis as for the adult population. Given the mechanism of action of ipilimumab and the overlapping PK exposures in paediatric and adult patients, it is very likely that paediatric patients may derived the same beneficial treatment effect as for adults and hence, the CHMP has agreed to a paediatric indication for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adolescents 12 years of age and older.”*

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist die Mindestvoraussetzung laut G BA, dass die EMA eine hinreichende Vergleichbarkeit festgestellt habe. Weitere Voraussetzungen seien eine hinreichende Ähnlichkeit der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik, des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und des Erkrankungsbildes zwischen Erwachsenen und Jugendlichen. Zudem sollten für beide Populationen idealerweise vergleichende Ergebnisse zu denselben Endpunkten mit hinreichend vergleichbarer Operationalisierung vorliegen [2].

Vergleichende Daten konnten mit den in Abschnitt 4.4.1 ausgeführten Begründungen zwar nicht vorgelegt werden; alle sonstigen Voraussetzungen des G-BA für einen Evidenztransfer sind erfüllt.

Da die Ergebnisse der Einzelstudien gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (Abschnitt 4.3.2.3.2.1), die Studien und die untersuchten Studienpopulationen vergleichbar sind (Abschnitt 4.3.2.3.2.1) und sowohl der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab, das Erkrankungsbild des malignen Melanoms als auch die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Ipilimumab vergleichbar zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind, sind insgesamt auch die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie CA184-169 im Rahmen des Evidenztransfers gut auf Jugendliche ab 12 Jahren im deutschen Versorgungskontext übertragbar.

## **Gesamtschau des Zusatznutzens von Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom**

Insgesamt zeigte sich für Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom unter einer Behandlung mit Ipilimumab in der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg ein positives Wirksamkeitsprofil, insbesondere mit einem positiven Effekt auf das Gesamtüberleben, sowie ein akzeptables Sicherheitsprofil analog zu Erwachsenen. Dieses positive Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde durch die EMA mit Erteilung der Zulassung bestätigt [1, 15]. Wie im zum Zulassungsverfahren wird für den Nutznachweis im vorliegenden Dossier ein Evidenztransfer von bereits vorliegender Evidenz für Erwachsene auf Jugendliche herangezogen. Dies ist aufgrund der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus, der Pharmakokinetik, des Erkrankungsbildes sowie des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils zwischen Ausgangs- und Zielpopulation möglich.

Für Erwachsene führte die Zulassung von Ipilimumab im Jahr 2011 als erstes Immunonkologikum zu einer nachhaltigen Veränderung der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da den Patienten erstmalig die Chance auf ein Langzeitüberleben ermöglicht wurde [1, 61]. Bei erwachsenen Patienten ist Ipilimumab über die Jahre zu einer etablierten Behandlungsoption geworden. Es besteht mittlerweile ausgeprägte Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Ipilimumab. Die in der Fachinformation und der Ärztebroschüre enthaltenen Behandlungsalgorithmen für den Umgang mit Nebenwirkungen sowie die in der Patientenkarte beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit auftretenden Nebenwirkungen und der entsprechenden Aufforderung zum Kontaktieren eines Arztes haben sich in der klinischen Routine bewährt [1, 62, 63]. Der Evidenztransfer ermöglicht eine Übertragung ebendieser Kenntnisse auf Jugendliche und es ist folglich davon auszugehen, dass mit Ipilimumab nun erstmalig auch jugendlichen Patienten die Chance auf ein Langzeitüberleben ermöglicht wird.

Weiterhin ist besonders hervorzuheben, dass der therapeutische Bedarf bei Jugendlichen mit fortgeschrittenem Melanom enorm hoch ist. Bislang war kein Arzneimittel explizit für diese besondere Patientenpopulation zugelassen (Abschnitt 4.4.1). Folglich steht mit Ipilimumab nun erstmalig ein geprüftes Arzneimittel mit Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation zur Verfügung. Durch die Zulassung ist gewährleistet, dass das Arzneimittel in gleichbleibend hoher Qualität hergestellt wird und das Sicherheitsprofil des Arzneimittels auch langfristig überwacht wird. Außerdem sind mit der Fachinformation, der Ärztebroschüre und der Patientenkarte umfangreiche Informationen zum Umgang mit dem Arzneimittel für Behandler und Behandelte bzw. deren Eltern bereitgestellt. Damit werden die mit einer Anwendung eines Arzneimittels im off-label use verbundenen Risiken minimiert (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3 C). Dies bedeutet schon per se eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens; auch ohne einen direkten oder indirekten Vergleich gegenüber der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“, da für keines der darunter zu verstehenden Arzneimittel Daten für die Anwendung bei Jugendlichen oder eine explizite Zulassung für diese Patientenpopulation vorhanden sind.

Für erwachsene Patienten ist eine Monotherapie mit Ipilimumab als Erstlinientherapie aufgrund neuer und effektiver Therapieoptionen wie den PD-1-inhibierenden Antikörpern bzw. der

Kombination aus dem PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab und Ipilimumab sowie den Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren über die letzten Jahre eher in den Hintergrund gerückt und wird vornehmlich in späteren Therapielinien eingesetzt [64, 65]. Jedoch spielt Ipilimumab für jugendliche Patienten als einziges zugelassenes Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet, auch aus Sicht der EMA [15, 24], gleichermaßen in der Erstlinien- wie auch in späteren Therapielinien eine bedeutende Rolle. Ärzten steht damit nun unabhängig von der Therapielinie eine Alternative zu Präparaten zur Verfügung, für die keine gesicherten und geprüften Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus klinischen Studien vorliegen.

Unter Berücksichtigung der im Dossier vorgelegten positiven Ergebnisse für Jugendliche und Erwachsene und dem auf diesen Ergebnissen basierenden Evidenztransfer, des durch die Zulassung von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles ebenso wie der Möglichkeit, nun erstmalig ein geprüftes Arzneimittel mit Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation einsetzen zu können, ergibt sich in der Gesamtschau ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Die sehr hohe Aussagekraft der Ergebnisse für Erwachsene aus der Studie CA184-169 erhöht über den Evidenztransfer die Ergebnissicherheit der pädiatrischen Studie CA184-178 (Abschnitt 4.4.1). Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant bzw. für den Evidenztransfer relevant und die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie CA184-169 sind im Rahmen des Evidenztransfers gut auf Jugendliche ab 12 Jahren im deutschen Versorgungskontext übertragbar (ausgenommen Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität für die keine Ergebnisse aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vorlagen). Die dargelegten Ergebnisse stellen für die vorliegende Fragestellung somit die bestverfügbare Evidenz mit höchstmöglicher Aussagekraft dar. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.

**In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Ipilimumab bei der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom, da sich unter Ipilimumab für Jugendliche ein positives Wirksamkeitsprofil bei akzeptabler Verträglichkeit vergleichbar zu Erwachsenen zeigte und aufgrunddessen die Zulassung als erstes Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms explizit für diese besondere Patientenpopulation erfolgte. Damit steht erstmalig ein geprüftes Arzneimittel mit Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation zur Verfügung und es handelt sich insgesamt um eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens.**

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

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

*Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasiertem) Melanom	Nicht quantifizierbar

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Entfällt.

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

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1.3.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Um Studien mit Ipilimumab zur Behandlung fortgeschrittener Melanome bei Jugendlichen ab 12 Jahren der höchsten Evidenzstufe zu identifizieren, wurde zunächst eine systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern nach RCT durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.1). Da keine RCT identifiziert werden konnte, wurde anschließend eine systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern nach Studien jeglichen Studientyps durchgeführt. Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien konnte als einzige für den Nutznachweis relevante pädiatrische Studie die nicht randomisierte, multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Zulassungsstudie CA184-178 eingeschlossen werden (Abschnitt 4.3.2.3.1).

Weitere Studien oder Studien höherer Evidenzstufe zu Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch zukünftig aus mehreren Gründen nicht zu erwarten. Zum einen tritt das fortgeschrittene Melanom bei Jugendlichen ab 12 Jahren sehr selten auf (Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 in Modul 3 C). Die Seltenheit der Erkrankung in der pädiatrischen Patientenpopulation führt zu erheblichen Rekrutierungsproblemen bei der Durchführung

klinischer Studien, was die Durchführung einer RCT de facto unmöglich werden lässt. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass die EMA im Rahmen der pädiatrischen Prüfpläne zu Ipilimumab die pädiatrischen einarmigen Studien CA184-178 als Zulassungsstudie und CA184-070 als unterstützende Studie für die Zulassung von Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren als angemessen und ethisch vertretbar anerkannt und genehmigt hat. Eine RCT wurde nicht gefordert. Des Weiteren genehmigte der Pädiatrieausschuss im Nachhinein die Änderung der Patientenzahl für die Zulassungsstudie CA184-178 von 30 Patienten auf 12 Patienten [15]. Zum anderen soll gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, vermieden werden [13].

Für den Nutznachweis, der im vorliegenden Dossier anhand eines Evidenztransfers erfolgt, wird neben der pädiatrischen Studie CA184-178 die Erwachsenen-Studie CA184-169 herangezogen (Abschnitt 4.4.2). Diese Studie ist als RCT eine Studie höchster Evidenzstufe. Insgesamt ist damit für die Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren die bestverfügbare Evidenz dargestellt.

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

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

Entfällt.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>14</sup>, Molenberghs 2010<sup>15</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

<sup>14</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>15</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>16</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>17</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Entfällt.

---

<sup>16</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>17</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

##### Studie CA184-178

- Studienbericht [38]
- Studienregistereinträge [40-46]
- Publikation [47, 48]

##### Studie CA184-169

- Studienbericht [17, 49]
- Studienregistereinträge [50-54]
- Publikation [16, 55]

#### 4.7 Referenzliste

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

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 29.01.2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-126; Ipilimumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab 12 Jahren; Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Wirkstoff Ipilimumab; Datum des Gespräches 23. August 2017. 2017.
3. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg; Stand: Juni 2014. 2014. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
4. medac. Fachinformation CECENU 40 mg Kapsel; Stand: Dezember 2016. 2016. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
5. medac. Fachinformation DETIMEDAC; Stand: Januar 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.

6. Amgen. Fachinformation IMLYGIC 106 / 108 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung; Stand: April 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
7. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
8. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
9. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
10. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: Oktober 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
11. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
12. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
13. Europäische Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. 2006. Adresse: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf). Aufgerufen am: 29.01.2018.
14. European Medicines Agency. Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. Draft. 1 April 2016. Procedure No. EMA/199678/2016. 2016. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2016/04/WC500204187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf). Aufgerufen am: 29.01.2018.
15. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Yervoy. International non-proprietary name: ipilimumab. 14 December 2017. Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0044. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.
16. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):611-22.

17. Bristol-Myers Squibb. IPILIMUMAB Final Clinical Study Report for CA184169 A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE III STUDY OF IPILIMUMAB ADMINISTERED AT 3 MG/KG VS AT 10 MG/KG IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY TREATED OR UNTREATED UNRESECTABLE METASTATIC MELANOMA ; Report Date: 29.09.2016. 2016.
18. clinicaltrials.gov. A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide; Full Text View. NCT00135408 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135408>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
19. clinicaltrials.gov. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010); Full Text View. NCT00261365 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261365>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
20. clinicaltrials.gov. A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma; Full Text View. NCT00289627 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289627>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
21. clinicaltrials.gov. Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma; Full Text View. NCT00289640 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289640>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
22. clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Pediatric Patients With High Grade Primary CNS Malignancies (CheckMate 908); Full Text View. NCT03130959 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03130959>. Aufgerufen am: 05.02.018.
23. clinicaltrials.gov. Phase I Study of Ipilimumab (Anti-CTLA-4) in Children and Adolescents With Treatment-Resistant Cancer; Full Text View. NCT01445379 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01445379>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, 5.0 vom 10.07.2017. 2017. Adresse: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf). Aufgerufen am: 06.02.2018.
25. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2017. Adresse: <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>. Aufgerufen am: 07.02.2018.

26. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
27. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 22 September 2017; EMA/CHMP/205/95 Rev.5, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf). Aufgerufen am: 12.02.2018.
28. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels; 2001.
29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Vom 8. Mai 2014. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf). Aufgerufen am: 06.02.2018.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Vom 2. Mai 2013. 2013. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf). Aufgerufen am: 06.02.2018.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. Vom 7. März 2013. 2013. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf). Aufgerufen am: 06.02.2018.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. Vom 6. November 2014. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_2014-05-15-D-108\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf). Aufgerufen am: 06.02.2018.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 203, Stand: 23.12.2013. 2013. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23\\_A13-35\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Aufgerufen am: 07.02.2018.
35. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf). Vom 7. Dezember 2017. 2017. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4698/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab-Ipilimumab\\_D-295\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4698/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_TrG.pdf). Aufgerufen am: 12.02.2018.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden, Wirkstoff: Riociguat. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2014. 2014. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Riociguat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf). Aufgerufen am: 07.02.2018.
38. Bristol-Myers Squibb. IPILIMUMAB Final Clinical Study Report for Study CA184178 A PHASE 2 STUDY OF IPILIMUMAB IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (12 TO <18 YEARS) WITH PREVIOUSLY TREATED OR UNTREATED, UNRESECTABLE STAGE III OR STAGE IV MALIGNANT MELANOMA; Report Date: 16.11.2016. 2016.
39. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *Journal of translational medicine*. 2014;12:116.
40. clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma; Full Text View. NCT01696045 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696045>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
41. clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma; Study Results. NCT01696045 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01696045>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
42. ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01696045 [Internet]. 2018. Adresse:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01696045>. Aufgerufen am: 06.02.2018.
43. ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma; Study Results. NCT01696045 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01696045>. Aufgerufen am: 06.02.2018.
  44. EUCTR. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma; Revised Protocol 01 incorporating Amendment 04 + Protocol Amendment 03 Germany-specific dated 02-Jul-2013; revised EMA PIP P/0093/2014 (dated 07Apr2014 ); CheckMate 184-178. 2012-002249-39 [Internet]. 2018. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002249-39/DE>. Aufgerufen am: 06.02.2018.
  45. EUCTR. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma; Revised Protocol 01 incorporating Amendment 04 + Protocol Amendment 03 Germany-specific dated 02-Jul-2013; revised EMA PIP P/0093/2014 (dated 07Apr2014 ); CheckMate 184-178; Clinical Trial Results. 2012-002249-39 [Internet]. 2018. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002249-39/results>. Aufgerufen am: 06.02.2018.
  46. PharmNet.Bund. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma; Revised Protocol 01 incorporating Amendment 04+ Protocol Amendment 03 Germany-specific dated 02-Jul-2013revised EMA PIP P/0093/2014 (dated 07Apr2014 ). 2012-002249-39 [Internet]. 2018. Adresse: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
  47. Georger B, Bergeron C, Gore L, Sender L, Dunkel IJ, Herzog C, et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *European journal of cancer*. 2017;86:358-63.
  48. Georger B, Bergeron C, Gore L, Sender L, Dunkel IJ, Herzog C, et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma; Supplementary Appendix. *European journal of cancer*. 2017;86:358-63.
  49. Bristol-Myers Squibb. IPILIMUMAB Addendum 01 to the Final Clinical Study Report for Study CA184-169; ABBREVIATED REPORT; A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE III STUDY OF IPILIMUMAB ADMINISTERED AT 3 MG/KG VS AT 10 MG/KG IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY TREATED OR UNTREATED UNRESECTABLE METASTATIC MELANOMA ; Report Date: 07.12.2016. 2016.

50. clinicaltrials.gov. Phase 3 Trial in Subjects With Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab Versus 10 mg/kg Ipilimumab; Full Text View. NCT01515189 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515189>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
51. clinicaltrials.gov. Phase 3 Trial in Subjects With Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab Versus 10 mg/kg Ipilimumab; Study Results. NCT01515189 [Internet]. 2018. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515189>. Aufgerufen am: 05.02.2018.
52. EUCTR. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma; Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific; CheckMate 184-169. 2011-004029-28 [Internet]. 2018. Adresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004029-28/DE>. Aufgerufen am: 06.02.2018.
53. ICTRP WHO. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific. EUCTR2011-004029-28-DE [Internet]. 2018. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=EUCTR2011-004029-28-DE>. Aufgerufen am: 07.02.2018.
54. PharmNet.Bund. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma; Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific. 2011-004029-28 [Internet]. 2018. Adresse: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. Aufgerufen am: 03.01.2018.
55. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial; Supplementary Appendix. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):611-22.
56. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision, P/0003/2017, of 12 January 2017. EMA/7963/2017. 2017. Adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PIP\\_decision/WC500224029.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500224029.pdf). Aufgerufen am: 07.02.2018.

57. Schreuer MS, Chevolet IL, Jansen YJ, Seremet TC, Wilgenhof S, Lienard D, et al. Objective responses can be obtained by CTLA-4 inhibition in metastatic melanoma after BRAF inhibitor failure. *Melanoma research*. 2015;25(1):68-74.
58. Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK, et al. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. *European Journal of Cancer* 2015;51(7):861-8.
59. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(6):1646-50.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 17. August 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2 in Kraft getreten am 28. November 2017. 2017. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO\\_2017-08-17\\_iK-2017-11-28.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf). Aufgerufen am: 07.02.2018.
61. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1889-94.
62. Bristol-Myers Squibb. YERVOY®, Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte, Leitfaden für die Anwendung; RMP-Broschüre für Ärzte; Stand: Februar 2018. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2018.
63. Bristol-Myers Squibb. YERVOY®, Patientenkarte; Stand: Februar 2018. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2018.
64. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: Juli 2016. 2016. Adresse: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>. Aufgerufen am: 29.01.2018.
65. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. 2017;75:47-55.
66. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*. 2004;94(3):361-6.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>18</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.a) (Cochrane Handbook)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	2.151
2	ipilimumab [Supplementary Concept]	1.088
<b>3</b>	<b>#1 OR #2</b>	<b>2.151</b>
4	melanoma [Mesh]	84.880
5	melanoma [tiab] OR melanomas [tiab]	101.638
<b>6</b>	<b>#4 OR #5</b>	<b>116.739</b>
7	adolescent [Mesh]	1.830.608
8	adolescen* [tiab]	248.311
<b>9</b>	<b>#7 OR #8</b>	<b>1.890.502</b>
10	child [Mesh]	1.744.161
11	child* [tiab]	1.253.102
<b>12</b>	<b>#10 OR #11</b>	<b>2.154.967</b>
13	infant [Mesh]	1.051.438
14	infan* [tiab]	440.338
<b>15</b>	<b>#13 OR #14</b>	<b>1.168.667</b>
16	pediatrics [Mesh]	52.468
17	pediatric* [tiab] OR paediatric* [tiab]	297.900
<b>18</b>	<b>#16 OR #17</b>	<b>313.120</b>
19	young* [tiab]	580.387
<b>20</b>	<b>#9 OR #12 OR #15 OR #18 OR #19</b>	<b>3.996.035</b>
21	randomized controlled trial [pt]	450.442
22	controlled clinical trial [pt]	537.642
23	randomized [tiab]	429.805
24	placebo [tiab]	190.246

25	drug therapy [sh]	1.981.184
26	randomly [tiab]	283.033
27	trial [tiab]	489.848
28	groups [tiab]	1.775.288
<b>29</b>	<b>#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28</b>	<b>4.167.088</b>
30	animals [mh] NOT humans [mh]	4.409.547
<b>31</b>	<b>#29 NOT #30</b>	<b>3.602.955</b>
<b>32</b>	<b>#3 AND #6 AND #20 AND #31</b>	<b>44</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid SP	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2017 December 29	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp ipilimumab/	8.517
2	(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").ti,ab.	3.962
<b>3</b>	<b>1 or 2</b>	<b>8.743</b>
4	exp melanoma/	136.580
5	(melanoma or melanomas).ti,ab.	137.109
<b>6</b>	<b>4 or 5</b>	<b>170.386</b>
7	exp child/	2.507.931
8	child*.mp.	2.508.993
9	exp adolescent/	1.471.959
10	adolescenc*.mp.	1.558.396
11	exp infant/	988.066
12	infant*.mp.	855.189
13	exp p?ediatrics/	97.229
14	p?ediatric*.mp.	520.286
<b>15</b>	<b>7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14</b>	<b>3.904.129</b>
16	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.524.663

17	3 and 6 and 15 and 16	16
----	-----------------------	----

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR "mdxctla4" OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR "mdx010" OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR "mdx101" OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR "bms734016" OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	499
2	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1325
3	(melanoma or melanomas):ti,ab,kw	3647
<b>4</b>	<b>#2 or #3</b>	<b>3649</b>
5	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	250
6	child*	126541
7	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	93491
8	adolescen*	122872
9	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15590
10	Infant*	50601
11	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	683
12	Pediatric*	46715
<b>13</b>	<b>#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12</b>	<b>223437</b>
<b>14</b>	<b>#1 and #4 and #13</b>	<b>21</b>
	<b>Kategorie "trials"</b>	<b>21</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Pubmed	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	2.151
2	ipilimumab [Supplementary Concept]	1.088
<b>3</b>	<b>#1 OR #2</b>	<b>2.151</b>
4	melanoma [Mesh]	84.893
5	melanoma [tiab] OR melanomas [tiab]	101.648
<b>6</b>	<b>#4 OR #5</b>	<b>116.749</b>
7	adolescent [Mesh]	1.831.228
8	adolescen* [tiab]	248.354
<b>9</b>	<b>#7 OR #8</b>	<b>1.891.066</b>
10	child [Mesh]	1.744.538
11	child* [tiab]	1.253.240
<b>12</b>	<b>#10 OR #11</b>	<b>2.155.237</b>
13	infant [Mesh]	1.051.633
14	infan* [tiab]	440.366
<b>15</b>	<b>#13 OR #14</b>	<b>1.168.830</b>
16	pediatrics [Mesh]	52.484
17	pediatric* [tiab] OR paediatric* [tiab]	297.968
<b>18</b>	<b>#16 OR #17</b>	<b>313.191</b>

19	young* [tiab]	580.459
<b>20</b>	<b>#9 OR #12 OR #15 OR #18 OR #19</b>	<b>3.996.686</b>
21	animals [mh] NOT humans [mh]	4.410.284
<b>22</b>	<b>#3 AND #6 AND #20 NOT #21</b>	<b>56</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid SP	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2018 January 02	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp ipilimumab/	8.522
2	(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").ti,ab.	3.965
<b>3</b>	<b>1 or 2</b>	<b>8.748</b>
4	exp melanoma/	136.611
5	(melanoma or melanomas).ti,ab.	137.157
<b>6</b>	<b>4 or 5</b>	<b>170.437</b>
7	exp child/	2.508.852
8	child*.mp.	2.509.876
9	exp adolescent/	1.472.409
10	adolescen*.mp.	1.558.890
11	exp infant/	988.429
12	infant*.mp.	855.544
13	exp p?ediatrics/	97.272
14	p?ediatric*.mp.	520.484
<b>15</b>	<b>7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14</b>	<b>3.905.441</b>
<b>16</b>	<b>3 and 6 and 15</b>	<b>128</b>

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR "mdxctla4" OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR "mdx010" OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR "mdx101" OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR "bms734016" OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	499
2	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1.325
3	(melanoma or melanomas):ti,ab,kw	3.647
<b>4</b>	<b>#2 or #3</b>	<b>3.649</b>
5	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	250
6	child*	126.542
7	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	93.491
8	adolescen*	122.872
9	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15.590
10	Infant*	50.601
11	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	683
12	Pediatric*	46.715
<b>13</b>	<b>#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12</b>	<b>223.438</b>
<b>14</b>	<b>#1 and #4 and #13</b>	<b>21</b>

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

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

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	CONDITION/DISEASE: melanoma OTHER TERMS: ipilimumab OR yervoy OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"
<b>Treffer</b>	<b>243</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018
<b>Suchstrategie</b>	ipilimumab AND melanoma OR yervoy AND melanoma OR mdx ctla 4 AND melanoma OR mdx-ctla-4 AND melanoma OR mdxctla4 AND melanoma OR mdx 010 AND melanoma OR mdx-010 AND melanoma OR mdx010 AND melanoma OR mdx 101 AND melanoma OR mdx-101 AND melanoma OR mdx101 AND melanoma OR bms 734016 AND melanoma OR bms-734016 AND melanoma OR bms734016 AND melanoma OR moab ctla-4 AND melanoma OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody AND melanoma
<b>Treffer</b>	<b>897</b> Einträge zu <b>465</b> Studien

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR mdx-010 OR mdx010 OR "mdx 101" OR mdx-101 OR mdx101 OR "bms 734016" OR bms-734016 OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody") AND melanoma*
<b>Treffer</b>	<b>55</b>
<sup>a</sup> : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018
<b>Suchstrategie (1)</b>	Ipilimumab [Active substance] ODER Yervoy [Active substance] ODER BMS-734016 [Active substance] ODER MDX-CTLA-4 [Active substance] ODER MDX-010 [Active substance] ODER MDX-101 [Active substance] ODER MOAB CTLA-4 [Active substance] ODER MONOCLONAL ANTIBODY CTLA-4 [Active substance] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (1)</b>	<b>21</b>
<b>Suchstrategie (2)</b>	Ipilimumab [Title] ODER Yervoy [Title] ODER BMS-734016 [Title] ODER MDX-CTLA-4 [Title] ODER MDX-010 [Title] ODER MDX-101 [Title] ODER MOAB CTLA-4 [Title] ODER MONOCLONAL ANTIBODY CTLA-4 [Title] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (2)</b>	<b>18</b>
<b>Suchstrategie (3)</b>	Ipilimumab [Product name/code] ODER Yervoy [Product name/code] ODER BMS-734016 [Product name/code] ODER MDX-CTLA-4 [Product name/code] ODER MDX-010 [Product name/code] ODER MDX-101 [Product name/code] ODER MOAB CTLA-4 [Product name/code] ODER MONOCLONAL ANTIBODY CTLA-4 [Product name/code]

	UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (3)</b>	<b>21</b>
<b>Treffer (1-3)<sup>a</sup></b>	<b>21</b>
<sup>a</sup> : Nach Ausschluss der Duplikate.	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	CONDITION/DISEASE: melanoma OTHER TERMS: ipilimumab OR yervoy OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"
<b>Treffer</b>	<b>243</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018
<b>Suchstrategie</b>	ipilimumab AND melanoma OR yervoy AND melanoma OR mdx ctla 4 AND melanoma OR mdx-ctla-4 AND melanoma OR mdxctla4 AND melanoma OR mdx 010 AND melanoma OR mdx-010 AND melanoma OR mdx010 AND melanoma OR mdx 101 AND melanoma OR mdx-101 AND melanoma OR mdx101 AND melanoma OR bms 734016 AND melanoma OR bms-734016 AND melanoma OR bms734016 AND melanoma OR moab ctla-4 AND melanoma OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody AND melanoma
<b>Treffer</b>	<b>897</b> Einträge zu <b>465</b> Studien

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR mdx-010 OR mdx010 OR "mdx 101" OR mdx-101 OR mdx101 OR "bms 734016" OR bms-734016 OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody") AND melanoma*
<b>Treffer</b>	<b>55</b>
<sup>a</sup> : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2018
<b>Suchstrategie (1)</b>	Ipilimumab [Active substance] ODER Yervoy [Active substance] ODER BMS-734016 [Active substance] ODER MDX-CTLA-4 [Active substance] ODER MDX-010 [Active substance] ODER MDX-101 [Active substance] ODER MOAB CTLA-4 [Active substance] ODER MONOCLONAL ANTIBODY CTLA-4 [Active substance] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (1)</b>	<b>21</b>
<b>Suchstrategie (2)</b>	Ipilimumab [Title] ODER Yervoy [Title] ODER BMS-734016 [Title] ODER MDX-CTLA-4 [Title] ODER MDX-010 [Title] ODER MDX-101 [Title] ODER MOAB CTLA-4 [Title] ODER MONOCLONAL ANTIBODY CTLA-4 [Title] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (2)</b>	<b>18</b>
<b>Suchstrategie (3)</b>	Ipilimumab [Product name/code] ODER Yervoy [Product name/code] ODER BMS-734016 [Product name/code] ODER MDX-CTLA-4 [Product name/code] ODER MDX-010 [Product name/code] ODER MDX-101 [Product name/code] ODER MOAB CTLA-4 [Product name/code] ODER MONOCLONAL ANTIBODY CTLA-4 [Product name/code]

	UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (3)</b>	<b>21</b>
<b>Treffer (1-3)<sup>a</sup></b>	<b>21</b>
<sup>a</sup> : Nach Ausschluss der Duplikate.	

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

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

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

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Consoli SG, Assouly P, Martin L, Mahe E, Penso-Assathiany D. [Saying no]. Ann Dermatol Venereol. 2014;141(12):790-8. Dire non.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
2	Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RR, Hospers GA, van den Eertwegh AJ, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2014;63(5):449-58.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372(26):2521-32.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	Weber J, Hamid O, Amin A, O'Day S, Masson E, Goldberg SM, et al. Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma. Cancer Immunity. 2013;13(2).	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Alexander M, Mellor JD, McArthur G, Kee D. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal	A7, Datenquelle nicht erfüllt

	melanoma. Medical Journal of Australia. 2014;201(1):49-53.	
2	Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. J Transl Med. 2014;12:116.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
3	Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, Panageas KS, Wolchok JD, Coit D, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated With Outcome During Ipilimumab Treatment. EBioMedicine. 2017;18:56-61.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
4	Consoli SG, Assouly P, Martin L, Mahe E, Penso-Assathiany D. [Saying no]. Ann Dermatol Venereol. 2014;141(12):790-8. Dire non.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
5	Del Castillo M, Romero FA, Arguello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(11):1490-3.	A3, Endpunkte nicht erfüllt
6	Dick J, Lang N, Slynko A, Kopp-Schneider A, Schulz C, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Use of LDH and autoimmune side effects to predict response to ipilimumab treatment. Immunotherapy. 2016;8(9):1033-44.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
7	Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, Del Vecchio M, Maio M, Antonini Cappellini GC, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. Ann Oncol. 2016;27(4):732-8.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
8	Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RR, Hospers GA, van den Eertwegh AJ, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2014;63(5):449-58.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	Kim DW, Haydu LE, Joon AY, Bassett RL, Jr., Siroy AE, Tetzlaff MT, et al. Clinicopathological features and clinical outcomes associated with TP53 and BRAF(N)(on-)(V)(600) mutations in cutaneous melanoma patients. Cancer. 2017;123(8):1372-81.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
10	Kolandijan NA, Wei C, Burke A, Bedikian AY. Malignant melanoma in teenagers and young adults. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2014;36(7):552-8.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
11	Lindsey et al. Malignant melanoma from a nevus of Ota in a pediatric patient with fatal outcome. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013. Vol 69 (4). e195-e197.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
12	Merchant et al. Phase i clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors. Clinical Cancer Research. 2016. Vol 22 (6). 1364-1370.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	Nageswara Rao A, Bidadi B, Kumar R, Reddy Marri P, Markovic S, Rodriguez V, et al. Melanoma in children and adolescents: A single institution experience. Pediatric Blood and Cancer. 2013;60:4.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
14	Nowak AK. Immunological checkpoint inhibitors enter adolescence. The Lancet Oncology. 2013;14(11):1035-7.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
15	Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, Simeone E, Marchetti P, Scoppola A, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. Journal of Neuro-Oncology. 2014;118(1):109-16.	A4, Studientypen nicht erfüllt
16	Reguerre Y, Vittaz M, Orbach D, Robert C, Bodemer C, Mateus C, et al. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents treated in pediatric oncology units. Pediatric Blood and Cancer. 2016;63(11):1922-7.	A7, Datenquelle nicht erfüllt

17	Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015;372(26):2521-32.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	Sabel MS, Lee J, Wang A, Lao C, Holcombe S, Wang S. Morphomics predicts response to ipilimumab in patients with stage IV melanoma. <i>J Surg Oncol.</i> 2015;112(4):333-7.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
19	Simeone E, Gentilcore G, Giannarelli D, Grimaldi AM, Caraco C, Curvietto M, et al. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2014;63(7):675-83.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
20	Weber J, Hamid O, Amin A, O'Day S, Masson E, Goldberg SM, et al. Randomized phase I pharmacokinetic study of ipilimumab with or without one of two different chemotherapy regimens in patients with untreated advanced melanoma. <i>Cancer Immunity.</i> 2013;13(2).	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	Yuan J, Zhou J, Dong Z, Tandon S, Kuk D, Panageas KS, et al. Pretreatment serum VEGF is associated with clinical response and overall survival in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. <i>Cancer Immunol Res.</i> 2014;2(2):127-32.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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

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

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

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Stage IV Melanoma. NCT02403778 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403778</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. NCT01740297 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740297</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. A Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma. NCT01672450 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672450</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Pilot Study to Evaluate the Effects of a Vaccine (HSPPC-96) Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT02452281 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452281</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. NCT01355120 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355120</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. A Pilot Study of Ipilimumab and Radiation in Poor Prognosis Melanoma. NCT01996202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996202</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With INCB024360 or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01604889 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604889</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. A Study Investigating SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients. NCT02608437	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608437</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
13	clinicaltrials.gov. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect through STereotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors. NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Study of Radiotherapy Administered in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Advanced Malignant Melanoma. NCT01557114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT02307149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307149</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. A National Phase IV Study With Ipilimumab for Patients With Advanced Malignant Melanoma. NCT02068196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068196</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01827111 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827111</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma. NCT03313323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313323</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. A Multi-National, Prospective, Observational Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01511913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511913</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Doxycycline, Temozolomide and Ipilimumab in Melanoma. NCT01590082 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590082</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. CTLA-4 Blockade and Low Dose Cyclophosphamide in Patients With Advanced Malignant Melanoma. NCT01740401 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740401</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
28	clinicaltrials.gov. Yervoy® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma. NCT02717364 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717364</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Cytokine-induced Killer Study for Patients With Stage II Melanoma. NCT02498756 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498756</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. A Combination of Ipilimumab and Fotemustine for Treat Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT01654692 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654692</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. IPI Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma. NCT01409174 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409174</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIB/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma. NCT02990611 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00790010 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790010</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma. NCT01409187 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409187</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00324155 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324155</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Concurrent Ipilimumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Melanoma. NCT01565837 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565837</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289640 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289640</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. A Phase I/II Trial to Evaluate a Peptide Vaccine Plus Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT02385669 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02385669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02385669</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1. NCT01216696 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216696</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
42	clinicaltrials.gov. A Study of Combination With TBI-1401(HF10) and Ipilimumab in Japanese Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03153085 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153085</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. A Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy Na <sup>+</sup> ve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine. NCT02545075 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545075</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02714218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma. NCT01689974 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689974</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. PAN-EU Utilization, Effectiveness and Safety of Ipilimumab Administered in EAP Patients With Advanced Melanoma. NCT02492815 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492815</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
48	clinicaltrials.gov. Study of the Combination of Anti-OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01689870 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689870</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Advanced Melanoma Patients. NCT01990859 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990859</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. HD IL-2 + Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01856023 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856023</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. A Two-arm, Single Center Phase 1b Trial of Baviximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma Patients. NCT01984255 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984255</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. A Study of Combination Treatment With HF10 and Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02272855 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272855</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). NCT02083484 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
56	clinicaltrials.gov. TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT03348891 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. NCT03070392 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02117362 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117362</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Previously Treated Stage IV Melanoma. NCT00357461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357461</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. Study Comparing TIL to Standard Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02278887 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278887</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
64	clinicaltrials.gov. MSB0010445 and Stereotactic Body Radiation Therapy in Advanced Melanoma. NCT01973608 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973608</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289627 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289627</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. Yervoy With Sylatron Unresectable Stage 3 or 4 Melanoma. NCT01496807 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496807</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Advanced Melanoma. NCT01681212 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681212</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. A Phase I Study of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma. NCT01838200 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838200</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
70	clinicaltrials.gov. Pilot Ipilimumab in Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy. NCT01449279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. Phase II Safety Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma. NCT01673854 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673854</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
72	clinicaltrials.gov. Study to Compare the Effect of Ipilimumab Retreatment With That of Chemotherapy in Advanced Melanoma. NCT01709162 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709162</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
73	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Therapy With Ipilimumab and HighDose IFN- $\gamma$ +2b for Melanoma. NCT01608594 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608594</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). NCT01866319 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
75	clinicaltrials.gov. Safety Study of IL-21/Ipilimumab Combination in the Treatment of Melanoma. NCT01489059 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489059</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
76	clinicaltrials.gov. Phase 3 Trial in Subjects With Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab Versus 10 mg/kg Ipilimumab. NCT01515189 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515189</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody With or Without gp100 Peptides Plus Montanide ISA-51 in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00077532 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077532</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02644967 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02700971 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
80	clinicaltrials.gov. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma. NCT01363206 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363206</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
81	clinicaltrials.gov. Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma. NCT02275416 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275416</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma. NCT01119508 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119508</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
83	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma. NCT01245556 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245556</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity. NCT01323517 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323517</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
86	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
87	clinicaltrials.gov. Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT01302496 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302496</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
88	clinicaltrials.gov. Immunogenicity and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Ipilimumab for Melanoma. NCT00972933 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972933</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
89	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
90	clinicaltrials.gov. A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients. NCT02009397 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009397</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
91	clinicaltrials.gov. Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma. NCT02115243 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115243</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
92	clinicaltrials.gov. Study of Autoimmune Disease Complications Following Ipilimumab Treatment Among Melanoma Patients With Underlying Autoimmune Diseases. NCT02739386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739386</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT00803374 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803374</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. CP-675,206 (CTLA4-Blocking Monoclonal Antibody) Combined With Dendritic Cell Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed With Surgery. NCT00090896 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090896</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
96	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Melanoma Mets Pts. NCT01701674 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701674</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
97	clinicaltrials.gov. Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. NCT02581228 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab for Metastatic Melanoma. NCT01743157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Administered to Stage IIIC Stage IV Melanoma After Reg. T Cell Depletion With Denileukin Diftitox. NCT02009384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009384</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
100	clinicaltrials.gov. Evaluation of Tumor Response to Ipilimumab in the Treatment of Melanoma With Brain Metastases. NCT00623766 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623766</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01696045 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696045</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab. NCT00495066 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495066</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. NCT02678572 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678572</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Phase II Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT01970527 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970527</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01810016 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810016</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. Novel Adjuvants for Peptide-Based Melanoma Vaccines. NCT00028431 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028431</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Comparison of Ipilimumab Manufactured by 2 Different Processes in Participants With Advanced Melanoma. NCT00920907 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920907</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
114	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. NCT02200562 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200562</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Vaccination With Peptides in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. NCT02077114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT00729950 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729950</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00871481 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. NCT01789827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. RADVAX <sup>®</sup> : A STRATIFIED PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOLLOWED BY IPILIMUMAB IN METASTATIC MELANOMA. NCT01497808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497808</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma. NCT00050102 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050102</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). NCT01844505 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. Phase I of Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor Panobinostat With Ipilimumab With Unresectable III/IV Melanoma. NCT02032810 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032810</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. A Study of Varlilumab (Anti-CD27) and Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT02413827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma. NCT01676649	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676649</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
129	clinicaltrials.gov. MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT00094653 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094653</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00058279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma. NCT00636168 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00084656 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084656</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT03068624 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068624</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. NCT02922283 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
137	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00032045 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032045</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Intratumoral Interleukin-2. NCT01480323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480323</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. Trial of Ipilimumab After Isolated Limb Perfusion, in Patients With Metastases Melanoma. NCT02094391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094391</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01950390 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01950390">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01950390</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. Tissue and Blood Biomarkers From Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Treated With Ipilimumab With or Without	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Sargramostim. NCT01489423 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489423</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
144	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. NCT00025181 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025181</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine. NCT00796991 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796991</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma. NCT01703507 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703507</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
148	clinicaltrials.gov. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4. NCT02027935 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027935</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide. NCT00135408 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135408</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. GEM STUDY: Radiation And Yervoy in Patients With Melanoma and Brain Metastases. NCT02115139 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115139</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
154	clinicaltrials.gov. Trial of SBRT With Concurrent Ipilimumab in Metastatic Melanoma. NCT02406183 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406183</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
155	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases. NCT02662725 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662725</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. Ph I Ipilimumab Vemurafenib Combo in Patients With v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF). NCT01400451 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400451</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
157	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery. NCT02097732 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097732</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
158	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy: The ABC-X Study. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02158520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158520</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. Ipilimumab-induced Lung Toxicity: Observational Study. NCT02755233 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755233</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
161	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). NCT02089685 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
163	clinicaltrials.gov. Stereotactic Radiation Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT02107755 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107755</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT01274338 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274338">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274338</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies. NCT00928031 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928031</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Combination HDI and Anti-CTLA4 for Recurrent Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00610857 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610857</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. Study of Ipilimumab in the Immune System. NCT01715077 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715077</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. Trial of Vemurafenib/Cobimetinib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma. NCT01495988 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. High-Dose Aldesleukin and Ipilimumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. NCT02203604 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203604</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
171	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01708941 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708941</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Pembrolizumab and Ipilimumab Following Initial Anti-PD1/L1 Antibody (Formerly IRB15-1788). NCT02743819 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
173	clinicaltrials.gov. Definition of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 (Programmed Death-1) Antibody in the Treatment of Advanced Melanoma. NCT02938728 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. NCT03003676 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. SRS (Stereotactic Radiosurgery) Plus Ipilimumab. NCT01950195 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950195</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. Vaccination With Autologous Dendritic Cells Loaded With Autologous Tumor Lysate or Homogenate Combined With Immunomodulating Radiotherapy and/or Preleukapheresis IFN-alfa in Patients With Metastatic Melanoma: a Randomized "Proof-of-principle" Phase II Study. NCT01973322 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973322</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
178	clinicaltrials.gov. Buparlisib in Melanoma Patients Suffering From Brain Metastases (BUMPER). NCT02452294 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452294</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
179	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010). NCT00261365 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261365</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin in Melanoma. NCT01840007 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT02506153 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02506153">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02506153</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01134614 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134614</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
185	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Radiation Therapy With Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma. NCT03297463 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297463</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
187	clinicaltrials.gov. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. Ipilimumab 60-month Pharmacovigilance Protocol for Advanced Melanoma Patients Who Are Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Positive in Taiwan. NCT02402699 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402699</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Ipilimumab in Refractory Cancer. NCT02381314 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381314</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT01767454 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. NCT02306850 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. GI Complications in Cancer Immunotherapy Patients. NCT02784366 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784366</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
194	clinicaltrials.gov. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT01730157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
195	clinicaltrials.gov. A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT02668770 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668770</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. Adoptive Therapy Using Antigen-Specific CD4 T-Cells. NCT02210104 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210104</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. NCT01769222 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. Yervoy Pregnancy Surveillance Study. NCT02854488 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854488</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors. NCT02516527 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516527</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
202	clinicaltrials.gov. Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol. NCT02050594 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050594</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
203	clinicaltrials.gov. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. NCT00162123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. NCT02600143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. YERVOY® Risk Minimization Tool Effectiveness Evaluation Survey. NCT02224768 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224768</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
208	clinicaltrials.gov. Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). NCT03311542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). NCT01295827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. Clinical Evaluation of Yervoy in Combination With Adoptive T Cell Transfer for Metastatic Melanoma Patients. NCT01988077 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988077</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
211	clinicaltrials.gov. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
212	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Melanoma, Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT00039091 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039091</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. NCT02475213 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. Tremelimumab and CP-870,893 in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01103635 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103635</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
216	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread.. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. Assessment of Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography (CT) Texture Analysis as a Predictive Biomarker. NCT02740920 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
218	clinicaltrials.gov. Expression Analysis of Specific Markers in Non-small Cell Lung Cancer or Melanoma. NCT00685750 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685750</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
219	clinicaltrials.gov. Glematumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab. NCT03098160 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098160</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. CP-675,206 Versus Either Dacarbazine Or Temozolomide In Patients Without Prior Therapy. NCT00257205 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257205</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
224	clinicaltrials.gov. Study in Patients With Unresectable And Metastatic Melanoma: The Optimize Study. NCT02780089 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780089</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. NCT03140137 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. NCT02493361 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
227	clinicaltrials.gov. Study of CP-675,206 in Refractory Melanoma. NCT00254579 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254579</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. Study of Anti-telomerase T CD4 Immunity in Melanoma. NCT02838433 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838433</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. Study to Compare Two Formulations of CP-675,206 Monoclonal Antibody. NCT00431275 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431275</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
230	clinicaltrials.gov. Early Therapy Response Monitoring in Melanoma Patients Using PET/MRI. NCT03132090 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132090</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
231	clinicaltrials.gov. Follow-up of a National Cohort of Melanoma Stage IV and Unresectable Stage III Patients. NCT02828202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828202</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. Local Modulation of Immune Receptors to Enhance the Response to Dendritic Cell Vaccination in Metastatic Melanoma.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01216436 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216436</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
233	clinicaltrials.gov. LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. NCT01986426 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
234	clinicaltrials.gov. A Rollover Study for Patients Who Received CP-675,206 in Other Protocols, to Allow the Patients Access to CP-675,206 Until This Agent Becomes Commercially Available or Development is Discontinued.. NCT00378482 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378482</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
235	clinicaltrials.gov. Phase 1b/2 Study of the Combination of IMCgp100 With Durvalumab and/or Tremelimumab in Cutaneous Melanoma. NCT02535078 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. Dendritic Cell Activating Scaffold in Melanoma. NCT01753089 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753089</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
237	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab Plus PolyICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. NCT02643303 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
238	clinicaltrials.gov. A Study To Assess The Safety Of Administering CP-675,206 As A One Hour Infusion In Patients With Surgically Incurable Advanced Melanoma. NCT00585000 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585000</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. A Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
242	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
243	clinicaltrials.gov. Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With ccRCC and Other Solid Tumors. NCT02771626 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
244	ICTRP WHO. A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02; and Pharmacogenetics Blood Sample Amendment #01, version 1.0 dated 01-Jul-05, Pharmacogenomics Archived Tissue Sample Amendment #03, version 1 dated 29-Mar-06 and Pharmacogenomic Biomarker Sample Amendment #04, version 1 dated 03-Apr-06.. EUCTR2005-002051-41-FI [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2005-002051-41. Aufgerufen am: 03.01.2018.	
245	ICTRP WHO. A national phase IV study with Ipilimumab for patients with advanced malignant melanoma. EUCTR2013-002408-15-NO [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
246	ICTRP WHO. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectos de melanoma uveal metastásico.  "Phase II multi-center, non randomized open label study of Ipilimumab (anti CTLA-4) administered as first line monotherapy in adults patients with metastatic uveal melanoma" - MelUv1. EUCTR2010-024415-14-ES [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
247	ICTRP WHO. A study to find out whether treating patients who have liver metastases from eye melanoma with radiofrequency ablation combined with ipilimumab, will kill the tumor without them having too many adverse events.. EUCTR2011-004200-38-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
248	ICTRP WHO. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels.  Revised Protocol 4 dated 07-Jul-2006 incorporating Protocol Amendments 02, 03, 04 & 05. + Protocol Amendment 1 dated 20-Jul-2005. EUCTR2005-002126-64-NO [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
249	ICTRP WHO. Phase 2 randomized non-comparative study of Ticitimumab or Best Supportive Care (BSC) immediately following first-line platinum-based therapy in patients with stage IIIB (with effusion) or stage IV non-small cell lung carcinoma that has responded or remained stable. EUCTR2006-000568-95-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000568-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000568-95</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
250	ICTRP WHO. Phase 2, single arm study of ticitimumab in patients with refractory metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. EUCTR2006-001270-24-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001270-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001270-24</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
251	ICTRP WHO. A Phase II, open label, single arm study to evaluate Ticitimumab in Advanced Gastric/Oesophageal Adenocarcinoma. EUCTR2005-005660-86-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005660-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005660-86</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
252	ICTRP WHO. Phase 3, open label, randomized, comparative study of ticitimumab and either dacarbazine or temozolomide in patients with	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	advanced melanoma. EUCTR2005-002827-15-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002827-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002827-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
253	ICTRP WHO. CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES.. EUCTR2013-001132-22-ES [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
254	ICTRP WHO. Randomized, double-blind, placebo controlled phase II study comparing the safety of MDX-010 BMS-734016 administered with or without prophylactic oral budesonide Entocort EC in patients with unresectable stage III or IV malignant melanoma. - ND. EUCTR2005-002678-31-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
255	ICTRP WHO. A Phase 2, open label, single arm study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of ticilimumab in patients with advanced refractory and/or relapsed melanoma - N/A. EUCTR2005-002826-70-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002826-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002826-70</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
256	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Revised Protocol 1, incorporating Amendment 2 - version 4.0, dated 15-Feb-06. EUCTR2005-003265-16-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
257	ICTRP WHO. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - NIBIT-M1. EUCTR2010-019356-50-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
258	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Peptide Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - Not Available. EUCTR2004-005059-32-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005059-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005059-32</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
259	ICTRP WHO. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00032045 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00032045">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00032045</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
260	ICTRP WHO. Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma. NCT00050102 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00050102">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00050102</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
261	ICTRP WHO. A Phase II trial of the addition of Ipilimumab to Carboplatin and Etoposide chemotherapy for the treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. EUCTR2010-021863-34-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021863-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021863-34</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
262	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody With or Without gp100 Peptides Plus Montanide ISA-51 in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00077532 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077532">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077532</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
263	ICTRP WHO. Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289640 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289640">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289640</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
264	ICTRP WHO. Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies. NCT00928031 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00928031">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00928031</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
265	ICTRP WHO. Safety Study of IL-2/Ipilimumab Combination in the Treatment of Melanoma. NCT01489059 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489059">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489059</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
266	ICTRP WHO. Phase 1 Trial of Ipilimumab and GVAX in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. NCT01510288 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01510288">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01510288</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
267	ICTRP WHO. Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab for Metastatic Melanoma. NCT01743157 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01743157">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01743157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
268	ICTRP WHO. Vaccination With Peptides in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. NCT02077114 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02077114">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02077114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
269	ICTRP WHO. A Study of Fotemustine (FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460068">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460068</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
270	ICTRP WHO. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to MDX-010 (BMS-734016). ACTRN12606000010594 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000010594.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000010594.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
271	ICTRP WHO. Combination therapy with chemotherapy and immune therapy for metastatic melanoma. Protocol: GPH 11/14.. ACTRN12611001136998 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001136998.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001136998.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
272	ICTRP WHO. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma. NCT01363206 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01363206">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01363206</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
273	ICTRP WHO. IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma. NCT01409187 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01409187">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01409187</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
274	ICTRP WHO. HD IL-2 + Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01856023 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01856023">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01856023</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
275	ICTRP WHO. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma. EUCTR2012-005371-13-BE [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
276	ICTRP WHO. Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer. NCT00060372 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060372">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060372</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
277	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00084656 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
278	ICTRP WHO. YERVOY® Risk Minimization Tool Effectiveness Evaluation Survey. NCT02224768 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224768">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224768</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
279	ICTRP WHO. Ipilimumab-induced Lung Toxicity: Observational Study. NCT02755233 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755233">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755233</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
280	ICTRP WHO. Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT00729950 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729950">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729950</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
281	ICTRP WHO. Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT00803374 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00803374">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00803374</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
282	ICTRP WHO. Radiotherapy and Ipilimumab in Metastatic Melanoma. ACTRN12613000385741 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000385741.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000385741.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
283	ICTRP WHO. A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma with brain metastasis. EUCTR2012-004301-27-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
284	ICTRP WHO. Phase I Clinical Trial of Cryoimmunotherapy Against Prostate Cancer. NCT02423928 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02423928">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02423928</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
285	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - CTLA-4 NY-ESO-1. EUCTR2009-016631-35-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
286	ICTRP WHO. A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Intratumoral Interleukin-2. NCT01480323 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01480323">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01480323</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
287	ICTRP WHO. Safety Study of BMS-986015 (Anti-KIR) in Combination With Ipilimumab in Subjects With Selected Advanced Tumor. NCT01750580 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750580">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750580</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
288	ICTRP WHO. Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol. NCT02050594 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02050594">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02050594</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
289	ICTRP WHO. Cytokine-induced Killer Study for Patients With Stage II Melanoma. NCT02498756 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498756">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498756</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
290	ICTRP WHO. Study of the Combination of Anti-OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01689870 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01689870">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01689870</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
291	ICTRP WHO. Study for the Evaluation of Vemurafenib ( Zelboraf® ) and Ipilimumab ( Yervoy® ) in Combination With DNE3 Therapy to Patients With Metastatic Melanoma. NCT02095652 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02095652">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02095652</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
292	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in patients with malignant Pleural Mesothelioma: INITIATE. EUCTR2016-001599-31-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001599-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001599-31</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
293	ICTRP WHO. Safety and Efficacy study of ipilimumab 3 mg/kg versus ipilimumab 10 mg/kg in subjects with metastatic castration resistant prostate cancer who are chemotherapy naive. EUCTR2014-002987-34-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002987-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002987-34</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
294	ICTRP WHO. Doxycycline, Temozolomide and Ipilimumab in Melanoma. NCT01590082 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01590082">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01590082</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
295	ICTRP WHO. Uptake of 89Zr-labeled ipilimumab measured with PET-scan in patients who are treated with ipilimumab. EUCTR2012-003616-31-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
296	ICTRP WHO. Pre-Operative, Single-Dose Ipilimumab and/or Cryoablation in Early Stage/Resectable Breast Cancer. NCT01502592 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502592">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502592</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
297	ICTRP WHO. Ticilimumab (CP-675,206) in Treating Patients With Stage IIIC or Stage IV Melanoma. NCT00471887 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471887">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471887</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
298	ICTRP WHO. RADVAX™: A STRATIFIED PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOLLOWED BY IPILIMUMAB IN METASTATIC MELANOMA. NCT01497808 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01497808">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01497808</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Lymphoma or Colon Cancer That Has Not Responded to Vaccine Therapy. NCT00047164 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047164">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047164</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
300	ICTRP WHO. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02054520">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
301	ICTRP WHO. A Study Investigating SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients. NCT02608437 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608437">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608437</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
302	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. NCT00025181 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025181">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025181</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
303	ICTRP WHO. Novel Adjuvants for Peptide-Based Melanoma Vaccines. NCT00028431 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00028431">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00028431</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
304	ICTRP WHO. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT01730157 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730157">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
305	ICTRP WHO. Study of Radiotherapy Administered in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Advanced Malignant Melanoma. NCT01557114 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01557114">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01557114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
306	ICTRP WHO. Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases. NCT02662725 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662725">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662725</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
307	ICTRP WHO. Concurrent Ipilimumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Melanoma. NCT01565837 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01565837">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01565837</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
308	ICTRP WHO. MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. EUCTR2012-004907-10-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
309	ICTRP WHO. Trial of Ipilimumab After Isolated Limb Perfusion, in Patients With Metastases Melanoma. NCT02094391 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094391">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094391</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
310	ICTRP WHO. A Phase I Stereotactic Radiotherapy dose escalation study with Immune pathway activation for metastatic Melanoma. ACTRN12616001064493 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616001064493.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616001064493.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
311	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Melanoma, Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT00039091 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00039091">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00039091</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
312	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. NCT00057889 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00057889">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00057889</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
313	ICTRP WHO. Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1. NCT01216696 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01216696">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01216696</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
314	ICTRP WHO. Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma. NCT01119508 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01119508">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01119508</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
315	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00058279 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
316	ICTRP WHO. MDX-010 in Treating Patients With Stage IV Pancreatic Cancer That Cannot Be Removed By Surgery. NCT00112580 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00112580">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00112580</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
317	ICTRP WHO. Study of Ticilimumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Whose Disease Had Progressed After Treatment. NCT00313794 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313794">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313794</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
318	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Previously Treated Stage IV Melanoma. NCT00357461	A8, Datenquelle nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00357461">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00357461</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
319	ICTRP WHO. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073123">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
320	ICTRP WHO. Evaluation of 2nd or 3rd line treatment by Nivolumab monotherapy or Nivolumab plus Ipilimumab, for unresectable Mesothelioma patients. EUCTR2015-004475-75-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004475-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004475-75</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
321	ICTRP WHO. Study of Neoadjuvant Ipilimumab in Patients With Urothelial Carcinoma Undergoing Surgical Resection. NCT00362713 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00362713">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00362713</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
322	ICTRP WHO. Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). NCT02083484 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02083484">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02083484</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
323	ICTRP WHO. Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab. NCT00495066 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495066">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495066</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
324	ICTRP WHO. Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma. NCT01245556 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245556">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245556</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
325	ICTRP WHO. A Study Combining NeoVax, a Personalized NeoAntigen Cancer Vaccine, With Ipilimumab to Treat High-risk Renal Cell Carcinoma. NCT02950766 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02950766">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02950766</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
326	ICTRP WHO. Window Study of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. NCT02919683 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919683">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919683</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
327	ICTRP WHO. A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with Ipilimumab in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - TRIMIXIPI. EUCTR2010-023058-35-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
328	ICTRP WHO. NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01810016 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810016">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810016</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
329	ICTRP WHO. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857569">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
330	ICTRP WHO. Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02700971 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02700971">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02700971</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
331	ICTRP WHO. Study to compare how long subjects with gastric or gastroesophageal junction cancer live after receiving nivolumab and	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	ipilimumab compared with subjects receiving chemotherapy standard of care, oxaliplatin plus fluoropyrimidine.. EUCTR2016-001018-76-ES [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
332	ICTRP WHO. Ipilimumab Administered to Stage IIIC Stage IV Melanoma After Reg. T Cell Depletion With Denileukin Diftitox. NCT02009384 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009384">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009384</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
333	ICTRP WHO. A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients. NCT02009397 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009397">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009397</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
334	ICTRP WHO. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. NCT01355120 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
335	ICTRP WHO. Phase 3 Trial in Squamous Non Small Cell Lung Cancer Subjects Comparing Ipilimumab plus paclitaxel and carboplatin versus placebo plus paclitaxel and carboplatin. EUCTR2014-002604-25-HU [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002604-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002604-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
336	ICTRP WHO. THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. EUCTR2010-021946-22-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
337	ICTRP WHO. A Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma. NCT01672450 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01672450">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01672450</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
338	ICTRP WHO. Immunomonitoring anti-PD1 dans le mélanome métastatique. EUCTR2014-003120-48-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
339	ICTRP WHO. A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide. NCT00135408 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00135408">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00135408</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
340	ICTRP WHO. A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289627 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00289627">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00289627</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
341	ICTRP WHO. Safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with metastatic melanoma. EUCTR2010-019033-98-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
342	ICTRP WHO. A Two-arm, Single Center Phase 1b Trial of Baviximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma Patients. NCT01984255 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984255">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984255</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
343	ICTRP WHO. Treatment of advanced lung cancer. EUCTR2016-003334-25-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003334-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003334-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
344	ICTRP WHO. Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. JPRN-UMIN000026925 [Internet]. Adresse: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030884">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030884</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
345	ICTRP WHO. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659540">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
346	ICTRP WHO. Study of Combined Ionizing Radiation and Ipilimumab in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02221739 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02221739">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02221739</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
347	ICTRP WHO. A study to detect the effect of radiofrequent ablation in combination with ipilimumab in patients with eye melanoma that spread out to the liver.. NTR3488 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3488">http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3488</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
348	ICTRP WHO. A phase II study of nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases (ABC - Anti-PD1 Brain Collaboration Study). ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614001315606.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614001315606.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
349	ICTRP WHO. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. EUCTR2005-006083-57-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
350	ICTRP WHO. Ipilimumab and GMCSF Immunotherapy for Prostate Cancer. NCT01530984 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01530984">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01530984</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
351	ICTRP WHO. CP-675,206 (CTLA4-Blocking Monoclonal Antibody) Combined With Dendritic Cell Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed With Surgery. NCT00090896 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00090896">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00090896</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
352	ICTRP WHO. A clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma. EUCTR2016-004857-33-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004857-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004857-33</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
353	ICTRP WHO. A multicenter phase 2 study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with pediatric solid tumors presenting in adulthood. EUCTR2016-003946-99-ES [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003946-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003946-99</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
354	ICTRP WHO. SRS (Stereotactic Radiosurgery) Plus Ipilimumab. NCT01950195 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01950195">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01950195</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
355	ICTRP WHO. Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Radiation Therapy in Pancreatic Cancer Patients. NCT02866383 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02866383">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02866383</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
356	ICTRP WHO. Pilot Study to Evaluate the Effects of a Vaccine (HSPPC-96) Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT02452281 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452281">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452281</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
357	ICTRP WHO. Study of Ipilimumab and Dasatinib Combination Therapy in Patients With Chronic or Accelerated Chronic Myeloid Leukemia. NCT00732186 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732186">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732186</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
358	ICTRP WHO. A Randomized, Double Blinded, Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2015-004920-67-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
359	ICTRP WHO. A National Phase IV Study With Ipilimumab for Patients With Advanced Malignant Melanoma.. NCT02068196 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02068196">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02068196</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
360	ICTRP WHO. Effect of Biological Therapy on Biomarkers in Patients With Untreated Hepatitis C, Metastatic Melanoma, or Crohn Disease. NCT00897312 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00897312">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00897312</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
361	ICTRP WHO. Study that randomly compares a treatment with the patients own blood cells with the standard therapy given for skin cancer. EUCTR2013-005406-54-DK [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
362	ICTRP WHO. Opname en biodistributie van <sup>89</sup> Zirconium gelabeld ipilimumab in melanoompatiënten die behandeld worden met ipilimumab. NTR6445 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6445">http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6445</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
363	ICTRP WHO. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer. EUCTR2014-004830-25-NO [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
364	ICTRP WHO. A Phase I Study of Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma. NCT01838200 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01838200">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01838200</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
365	ICTRP WHO. Study of Ipilimumab in the Immune System. NCT01715077 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01715077">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01715077</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
366	ICTRP WHO. Neoadjuvant Ipilimumab in Prostate Cancer. NCT01194271 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01194271">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01194271</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
367	ICTRP WHO. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010). NCT00261365 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00261365">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00261365</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
368	ICTRP WHO. BCT 1702 (CHARIOT): Patients with high-risk primary triple negative breast cancer who have had anthracycline-based chemotherapy will receive Ipilimumab and Nivolumab with weekly paclitaxel, followed by	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	definitive surgery and further treatment with Nivolumab to evaluate the safety, feasibility and efficacy of this treatment.. ACTRN12617000651381 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000651381.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000651381.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
369	ICTRP WHO. GLUCOCORTICOID HIGH-DOSE VS. GLUCOCORTICOID REPLACEMENT THERAPY IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ASSOCIATED INFLAMMATION OF THE PITUITARY GLAND: AN OPEN, RANDOMIZED PILOT STUDY. EUCTR2017-001915-35-AT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
370	ICTRP WHO. A clinical trial of CX-072 (study drug) as monotherapy and in combination with YERVOY® (IPILIMUMAB) or with ZELBORAF® (VEMURAFENIB), which are already approved drugs in many countries, in patients with advanced or recurrent solid tumors or lymphomas.. EUCTR2016-002490-36-HU [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
371	ICTRP WHO. Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Radiation Therapy in Pancreatic Cancer Patients. EUCTR2016-001883-12-DK [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001883-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001883-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
372	ICTRP WHO. pre-operative nivolumab, ipilimumab and COC2-inhibition in olon cancer (NICHE). EUCTR2016-002940-17-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002940-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002940-17</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
373	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT02880020 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02880020">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02880020</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
374	ICTRP WHO. Comparison of therapy of Merkel Cell Carcinoma (MCC) with Ipilimumab (Yervoy®) or Nivolumab (Opdivo®) versus observation only. EUCTR2013-000043-78-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
375	ICTRP WHO. Adoptive cell therapy across cancer diagnoses. EUCTR2017-002323-25-DK [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
376	ICTRP WHO. Treatment of skin cancer using a different approach than surgery using an electroporation device that makes the tumour absorb more drug while leaving the healthy tissue alone combined with an immune modulator that enhances the anti-tumour immune response.. EUCTR2014-004420-22-IE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
377	ICTRP WHO. A study comparing the combination of nivolumab and ipilimumab vs placebo in participants with localized Renal Cell Carcinoma.. EUCTR2016-004502-34-AT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2016-004502-34. Aufgerufen am: 03.01.2018.	
378	ICTRP WHO. A clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma. EUCTR2016-002307-26-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
379	ICTRP WHO. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with cancer of the eye that has spread to the liver.. EUCTR2015-000417-44-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
380	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Nivolumab Alone in Treatment of Patients After Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma.. EUCTR2016-003729-41-AT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
381	ICTRP WHO. Study comparing nivolumab to ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIIb/c or Stage IV melanoma. EUCTR2014-002351-26-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
382	ICTRP WHO. Investigation of immunotherapy with nivolumab compared to nivolumab plus ipilimumab compared to placebo for patients with Stage IV melanoma with no evidence of disease after surgery or radiotherapy. EUCTR2014-001167-12-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
383	ICTRP WHO. Cell based treatment in combination with checkpoint inhibitors for ovarian-, fallopian tube and primary peritoneal cancer.. EUCTR2017-002179-24-DK [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002179-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002179-24</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
384	ICTRP WHO. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. NCT00162123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00162123">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00162123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
385	ICTRP WHO. Evaluation of Tumor Response to Ipilimumab in the Treatment of Melanoma With Brain Metastases. NCT00623766 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00623766">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00623766</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
386	ICTRP WHO. Phase II Study for Previously Untreated Subjects With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Small Cell Lung Cancer (SCLC). NCT00527735 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00527735">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00527735</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
387	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Advanced Melanoma. NCT01681212 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01681212">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01681212</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
388	ICTRP WHO. Phase 3 Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer. NCT01057810 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01057810">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01057810</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
389	ICTRP WHO. MSB0010445 and Stereotactic Body Radiation Therapy in Advanced Melanoma. NCT01973608 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01973608">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01973608</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
390	ICTRP WHO. A Phase II combination study of ONO-4538. JPRN-JapicCTI-152869 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152869">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152869</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
391	ICTRP WHO. AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL OF NIVOLUMAB, OR NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB, VERSUS PLATINUM DOUBLET CHEMOTHERAPY IN SUBJECTS WITH CHEMOTHERAPY-NAÏVE STAGE IV OR RECURRENT NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). PER-049-15 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?nucmec=049-15">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?nucmec=049-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
392	ICTRP WHO. MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma. NCT00089076 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089076">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089076</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
393	ICTRP WHO. MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT00094653 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094653">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094653</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
394	ICTRP WHO. Study to Compare the Effect of Ipilimumab Retreatment With That of Chemotherapy in Advanced Melanoma. NCT01709162 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01709162">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01709162</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
395	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of Nivolumab and Ipilimumab. JPRN-JapicCTI-153037 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153037">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153037</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
396	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Efficacy in Subjects with Esophageal Cancer Treated with Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin. EUCTR2016-001514-20-CZ [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
397	ICTRP WHO. CheckMate 816: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 816. JPRN-JapicCTI-173653 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173653">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173653</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
398	ICTRP WHO. Drug-Drug Interaction - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine. NCT00796991 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00796991">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00796991</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
399	ICTRP WHO. Ipilimumab +/- Vaccine Therapy in Treating Patients With Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Pancreatic Cancer. NCT00836407 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00836407">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00836407</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
400	ICTRP WHO. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF NIVOLUMAB, NIVOLUMAB IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB, OR PLACEBO AS MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH EXTENSIVE-STAGE DISEASE SMALL CELL LUNG CANCER (ED-SCLC) AFTER COMPLETION OF PLATINUM-BASED FIRST LINE CHEMOTHERAPY. PER-060-15 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?nucmec=060-15">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?nucmec=060-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
401	ICTRP WHO. Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00324155 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00324155">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00324155</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
402	ICTRP WHO. Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer. NCT00861614 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00861614">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00861614</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
403	ICTRP WHO. Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00790010 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00790010">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00790010</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
404	ICTRP WHO. Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00871481 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00871481">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00871481</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
405	ICTRP WHO. Safety and Efficacy Trial of Ipilimumab Versus Pemetrexed in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. NCT01471197 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471197">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471197</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
406	ICTRP WHO. An Efficacy Study in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Comparing Ipilimumab Versus Standard of Care Immediately Following First Line Chemotherapy. NCT01585987 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585987">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585987</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
407	ICTRP WHO. Comparison of Ipilimumab Manufactured by 2 Different Processes in Participants With Advanced Melanoma. NCT00920907 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00920907">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00920907</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
408	ICTRP WHO. Japanese Study of Ipilimumab Administered in Combination With Paclitaxel/Carboplatin in Patients With Nonsmall-cell Lung Cancer. NCT01165216 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165216">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165216</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
409	ICTRP WHO. Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma. NCT00636168 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00636168">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00636168</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
410	ICTRP WHO. Ipilimumab + Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer. NCT01377389 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01377389">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01377389</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
411	ICTRP WHO. Ph I Ipilimumab Vemurafenib Combo in Patients With v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF). NCT01400451 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01400451">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01400451</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
412	ICTRP WHO. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. EUCTR2016-004614-10-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
413	ICTRP WHO. Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. EUCTR2016-004364-20-HU [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
414	ICTRP WHO. Phase II Safety Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma. NCT01673854 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01673854">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01673854</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
415	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Advanced Melanoma Patients. NCT01990859 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01990859">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01990859</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
416	ICTRP WHO. A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye).. EUCTR2015-003153-18-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
417	ICTRP WHO. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. EUCTR2016-000706-12-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
418	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of ONO-4538. JPRN-JapicCTI-173752 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173752">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173752</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
419	ICTRP WHO. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01024231">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
420	ICTRP WHO. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01176474">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
421	ICTRP WHO. IPINIVO - A Pharmacodynamics study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours'. ACTRN12617001059358 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001059358.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001059358.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
422	ICTRP WHO. Phase 3 Trial in Subjects with Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab versus 10 mg/kg Ipilimumab. EUCTR2011-004029-28-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004029-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004029-28</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
423	ICTRP WHO. A phase 3 study of nivolumab combined with Ipilimumab. JPRN-JapicCTI-152852 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152852">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152852</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
424	ICTRP WHO. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy of Ipilimumab vs Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients with Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration Resistant Prostate Cancer. RBR-5qcvv9 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5qcvv9/">http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5qcvv9/</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
425	ICTRP WHO. RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF IPILIMUMAB PLUS ETOPOSIDE/PLATINUM VERSUS ETOPOSIDE/PLATINUM IN SUBJECTS WITH NEWLY DIAGNOSED EXTENSIVE-STAGE DISEASE SMALL CELL LUNG CANCER (ED-SCLC). PER-033-12 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=033-12">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=033-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
426	ICTRP WHO. A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER STUDY OF ADJUVANT NIVOLUMAB VERSUS PLACEBO IN SUBJECTS WITH HIGH RISK INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA.. PER-006-16 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=006-16">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=006-16</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
427	ICTRP WHO. RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY OF IPILIMUMAB VS PLACEBO IN ASYMPTOMATIC OR MINIMALLY SYMPTOMATIC PATIENTS WITH METASTATIC CHEMOTHERAPY-NAÏVE CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER. PER-048-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=048-10">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=048-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
428	ICTRP WHO. RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF IPILIMUMAB IN ADDITION TO PACLITAXEL AND CARBOPLATIN VERSUS PLACEBO IN ADDITION TO PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN SUBJECTS WITH STAGE IV/RECURRENT NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC).. PER-050-11 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=050-11">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=050-11</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
429	ICTRP WHO. IPI Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma. NCT01409174 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01409174">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01409174</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
430	ICTRP WHO. Ipilimumab in Combination With Androgen Suppression Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. NCT01498978 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498978">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498978</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
431	ICTRP WHO. Ipilimumab and Sargramostim in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. NCT00064129 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00064129">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00064129</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
432	ICTRP WHO. Immunogenicity and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Ipilimumab for Melanoma. NCT00972933 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00972933">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00972933</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
433	ICTRP WHO. Hormone Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer. NCT00170157 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00170157">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00170157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
434	ICTRP WHO. CD19 Chimeric Receptor Expressing T Lymphocytes In B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma, ALL & CLL. NCT00586391 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586391">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586391</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
435	ICTRP WHO. Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity. NCT01323517 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323517">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323517</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
436	ICTRP WHO. Pilot Ipilimumab in Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy. NCT01449279 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449279">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
437	ICTRP WHO. Ipilimumab With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma. NCT01676649 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01676649">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01676649</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
438	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01696045 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01696045">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01696045</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
439	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01134614 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01134614">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01134614</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
440	ICTRP WHO. Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT01274338 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01274338">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01274338</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
441	ICTRP WHO. Trial in Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) Subjects Comparing Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Therapy to Etoposide and Platinum Therapy Alone. NCT01450761 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01450761">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01450761</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
442	ICTRP WHO. Tissue and Blood Biomarkers From Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Treated With Ipilimumab With or Without Sargramostim. NCT01489423 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01489423">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01489423</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
443	ICTRP WHO. Phase 3 Trial in Squamous Non Small Cell Lung Cancer Subjects Comparing Ipilimumab Versus Placebo in Addition to Paclitaxel and Carboplatin. NCT01285609 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01285609">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01285609</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
444	ICTRP WHO. Phase I Study of Ipilimumab (Anti-CTLA-4) in Children and Adolescents With Treatment-Resistant Cancer. NCT01445379 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445379">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445379</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
445	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). NCT01454102 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454102">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454102</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
446	ICTRP WHO. Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016). NCT01472081 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01472081">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01472081</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
447	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01708941 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01708941">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01708941</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
448	ICTRP WHO. A Study of an Anti-KIR Antibody Lirilumab in Combination With an Anti-PD1 Antibody Nivolumab and Nivolumab Plus an Anti-CTLA-4 Ipilimumab Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT01714739 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01714739">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01714739</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
449	ICTRP WHO. Yervoy With Sylatron Unresectable Stage 3 or 4 Melanoma. NCT01496807 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496807">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496807</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
450	ICTRP WHO. First-Line Gemcitabine, Cisplatin + Ipilimumab for Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT01524991 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01524991">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01524991</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
451	ICTRP WHO. Ipilimumab and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Pancreatic Cancer That Cannot Be	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Removed by Surgery. NCT01473940 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01473940">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01473940</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
452	ICTRP WHO. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585194">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
453	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab, With or Without Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients With Multiple Myeloma. NCT01592370 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01592370">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01592370</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
454	ICTRP WHO. Phase II Study of Ipilimumab Monotherapy in Recurrent Platinum-sensitive Ovarian Cancer. NCT01611558 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01611558">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01611558</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
455	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With INCB024360 or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01604889 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01604889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01604889</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
456	ICTRP WHO. Neoadjuvant Combination Therapy With Ipilimumab and HighDose IFN- $\alpha$ 2b for Melanoma. NCT01608594 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01608594">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01608594</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
457	ICTRP WHO. Dasatinib and Ipilimumab in Treating Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors or Other Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. NCT01643278 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01643278">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01643278</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
458	ICTRP WHO. Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma. NCT01703507 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703507">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703507</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
459	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. NCT01740297 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01740297">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01740297</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
460	ICTRP WHO. Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia. NCT01757639 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757639">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757639</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
461	ICTRP WHO. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01621490">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
462	ICTRP WHO. Combining Ipilimumab With Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Progressive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. NCT01688492 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688492">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688492</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
463	ICTRP WHO. An Immuno-therapy Study to Evaluate the Effectiveness, Safety and Tolerability of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Agents in Patients With Advanced Liver Cancer. NCT01658878 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01658878">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01658878</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
464	ICTRP WHO. Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Human Papilloma Virus-Related Cervical Cancer. NCT01693783 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693783">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693783</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
465	ICTRP WHO. Chemoradiation Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Stages IB2-IIB or IIB-IVA Cervical Cancer. NCT01711515 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01711515">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01711515</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
466	ICTRP WHO. Ipilimumab and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma. NCT01729806 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01729806">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01729806</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
467	ICTRP WHO. Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma. NCT01689974 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01689974">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01689974</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
468	ICTRP WHO. Ipilimumab and Imatinib Mesylate in Advanced Cancer. NCT01738139 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01738139">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01738139</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
469	ICTRP WHO. Ipilimumab With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Melanoma Mets Pts. NCT01701674 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01701674">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01701674</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
470	ICTRP WHO. Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT01767454 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01767454">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01767454</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
471	ICTRP WHO. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. NCT01769222 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769222">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769222</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
472	ICTRP WHO. A Randomized Phase 2 Trial of Combining Sipuleucel-T With Immediate vs. Delayed CTLA-4 Blockade for Prostate Cancer. NCT01804465 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01804465">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01804465</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
473	ICTRP WHO. Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. NCT01789827 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01789827">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01789827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
474	ICTRP WHO. Evaluation of Circulating T Cells and Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) During / After Pre-Surgery Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT01820754 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01820754">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01820754</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
475	ICTRP WHO. Ipilimumab and Lenalidomide in Advanced Cancer. NCT01750983 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750983">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750983</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
476	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01783938">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
477	ICTRP WHO. Ipilimumab or Nivolumab in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies After Donor Stem Cell Transplant. NCT01822509 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822509">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822509</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
478	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab by Itself or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT01928394 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01928394">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01928394</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
479	ICTRP WHO. Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01827111 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01827111">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01827111</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
480	ICTRP WHO. Sipuleucel-T and Ipilimumab for Advanced Prostate Cancer. NCT01832870 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01832870">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01832870</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
481	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). NCT01840579 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01840579">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01840579</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
482	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01927419">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
483	ICTRP WHO. A Phase Ib Trial of Concurrent Cetuximab (ERBITUX®) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) With Ipilimumab (YERVOY®) in Locally Advanced Head and Neck Cancer. NCT01860430 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01860430">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01860430</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
484	ICTRP WHO. A Phase 2, Multicenter Study of FOLFIRINOX Followed by Ipilimumab With Allogenic GM-CSF Transfected Pancreatic Tumor Vaccine in the Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer. NCT01896869 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896869">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896869</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
485	ICTRP WHO. A Study of the Effectiveness and Safety of Nivolumab Compared to Bevacizumab and of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Glioblastoma Patients. NCT02017717 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02017717">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02017717</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
486	ICTRP WHO. Gene-Modified T Cells, Vaccine Therapy, and Ipilimumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Malignancies. NCT02070406 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02070406">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02070406</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
487	ICTRP WHO. Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4. NCT02027935 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02027935">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02027935</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
488	ICTRP WHO. Small Cell Lung Carcinoma Trial With Nivolumab and Ipilimumab in Limited Disease. NCT02046733 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02046733">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02046733</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
489	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01950390 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01950390">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01950390</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
490	ICTRP WHO. Combining Ipilimumab, Degarelix, and Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer or Ipilimumab and Degarelix in Men With Biochemically Recurrent Castration Sensitive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. NCT02020070 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020070">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020070</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
491	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). NCT02089685 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02089685">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02089685</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
492	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02186249">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
493	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896999">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896999</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
494	ICTRP WHO. Study of the Drug Ipilimumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. NCT01913691 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913691">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913691</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
495	ICTRP WHO. Phase I of Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor Panobinostat With Ipilimumab With Unresectable III/IV Melanoma. NCT02032810 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02032810">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02032810</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
496	ICTRP WHO. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). NCT02039674 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039674">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039674</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
497	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. NCT02060188 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060188">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060188</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
498	ICTRP WHO. Stereotactic Radiation Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT02107755 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02107755">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02107755</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
499	ICTRP WHO. Adoptive Therapy Using Antigen-Specific CD4 T-Cells. NCT02210104 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210104">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210104</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
500	ICTRP WHO. Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). NCT02210117 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210117">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210117</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
501	ICTRP WHO. Lenalidomide and Ipilimumab Post Allo or Auto Stem Cell Transplantation (SCT). NCT01919619 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01919619">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01919619</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
502	ICTRP WHO. Ipilimumab, Cetuximab, and Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage III-IVB Head and Neck Cancer. NCT01935921 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01935921">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01935921</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
503	ICTRP WHO. High-Dose Aldesleukin and Ipilimumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. NCT02203604 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203604">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203604</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
504	ICTRP WHO. Ipilimumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Advanced Solid Tumors. NCT02239900 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02239900">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02239900</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
505	ICTRP WHO. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224781">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
506	ICTRP WHO. Study Comparing TIL to Standard Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02278887 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278887">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278887</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
507	ICTRP WHO. Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02117362 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117362">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117362</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
508	ICTRP WHO. Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02154490 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
509	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940809">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
510	ICTRP WHO. Phase II Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT01970527 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970527">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970527</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
511	ICTRP WHO. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259231">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
512	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339571">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
513	ICTRP WHO. LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. NCT01986426 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986426">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986426</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
514	ICTRP WHO. Clinical Evaluation of Yervoy in Combination With Adoptive T Cell Transfer for Metastatic Melanoma Patients. NCT01988077 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988077">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988077</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
515	ICTRP WHO. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02158520 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158520">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158520</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
516	ICTRP WHO. Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies Versus Observation. NCT02196961 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196961">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196961</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
517	ICTRP WHO. An Open-Label Phase II Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With 5-azacytidine (Vidaza) or Nivolumab With Ipilimumab in Combination With 5-azacytidine for the Treatment of Patients With Refractory/ Relapsed Acute Myeloid Leukemia and Newly Diagnosed Older AML (>65 Years) Patients. NCT02397720 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397720">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397720</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
518	ICTRP WHO. Ipilimumab 60-month Pharmacovigilance Protocol for Advanced Melanoma Patients Who Are Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Positive in Taiwan. NCT02402699 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02402699">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02402699</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
519	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304458">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
520	ICTRP WHO. Melanoma IntraTumoral Cavatak + Ipilimumab. NCT02307149 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307149">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307149</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
521	ICTRP WHO. Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT01998126 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998126">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998126</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
522	ICTRP WHO. Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery. NCT02097732 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097732">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097732</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
523	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02320058">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
524	ICTRP WHO. Evaluate the Mediators of Sensitivity and Resistance to Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced NSCLCs. NCT02350764 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350764">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350764</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
525	ICTRP WHO. A Phase I/II Study of Intratumoral Injection of SD-101. NCT02254772 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254772">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254772</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
526	ICTRP WHO. A Study of Combination Treatment With HF10 and Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02272855 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02272855">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02272855</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
527	ICTRP WHO. T-Cell Responses to Neoantigens Post Treatment With Ipilimumab in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NCT02113657 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113657">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113657</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
528	ICTRP WHO. Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma. NCT02115243 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02115243">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02115243</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
529	ICTRP WHO. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT02174172 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02174172">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02174172</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
530	ICTRP WHO. Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. NCT02200562 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200562">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200562</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
531	ICTRP WHO. Trial of SBRT With Concurrent Ipilimumab in Metastatic Melanoma. NCT02406183 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02406183">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02406183</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
532	ICTRP WHO. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437279">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
533	ICTRP WHO. A Phase I/II Trial to Evaluate a Peptide Vaccine Plus Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT02385669 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02385669">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02385669</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
534	ICTRP WHO. A Study of Varlilumab (Anti-CD27) and Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT02413827 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413827">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
535	ICTRP WHO. Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). NCT02231749 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02231749">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02231749</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
536	ICTRP WHO. Neoadjuvant Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Resectable NSCLC. NCT02259621 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259621">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259621</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
537	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. NCT02488759 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488759">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488759</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
538	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Placebo in Patients With Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) After Completion of Platinum-based Chemotherapy. NCT02538666 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02538666">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02538666</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
539	ICTRP WHO. Ipilimumab and/or Nivolumab in Combination With Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma or Gliosarcoma. NCT02311920 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02311920">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02311920</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
540	ICTRP WHO. Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Uterine Leiomyosarcoma. NCT02428192 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02428192">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02428192</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
541	ICTRP WHO. Entinostat, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. NCT02453620 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453620">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453620</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
542	ICTRP WHO. Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. NCT02496208 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02496208">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02496208</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
543	ICTRP WHO. Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma. NCT02275416 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275416">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275416</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
544	ICTRP WHO. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Ipilimumab in Refractory Cancer. NCT02381314 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02381314">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02381314</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
545	ICTRP WHO. High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT02506153 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506153">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506153</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
546	ICTRP WHO. A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors. NCT02516527 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02516527">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02516527</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
547	ICTRP WHO. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02553642">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
548	ICTRP WHO. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599402">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
549	ICTRP WHO. Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Stage IV Melanoma. NCT02403778 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02403778">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02403778</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
550	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT02408861 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02408861">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02408861</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
551	ICTRP WHO. PAN-EU Utilization, Effectiveness and Safety of Ipilimumab Administered in EAP Patients With Advanced Melanoma. NCT02492815 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02492815">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02492815</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
552	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02500797 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500797">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500797</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
553	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab With 5-azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS). NCT02530463 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02530463">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02530463</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
554	ICTRP WHO. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621515">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
555	ICTRP WHO. Neoadjuvant PROSTVAC-VF With or Without Ipilimumab for Prostate Cancer. NCT02506114 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506114">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
556	ICTRP WHO. Biomarker-Driven Therapy With Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Expressing AR-V7. NCT02601014 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601014">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601014</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
557	ICTRP WHO. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631447">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
558	ICTRP WHO. Check Point Inhibition After Autologous Stem Cell Transplantation in Patients at High Risk of Post Transplant Recurrence. NCT02681302 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681302">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681302</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
559	ICTRP WHO. A Study of BBI608 Administered in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Cancers. NCT02467361 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02467361">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02467361</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
560	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy, Compared to Platinum Doublet Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02477826 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477826">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477826</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
561	ICTRP WHO. Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. NCT02678572 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678572">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678572</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
562	ICTRP WHO. TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. NCT02693535 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
563	ICTRP WHO. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
564	ICTRP WHO. Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT02668770 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02668770">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02668770</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
565	ICTRP WHO. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731729">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
566	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to the Standard of Care (Extreme Study Regimen) as First Line Treatment in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. NCT02741570 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741570">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741570</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
567	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. NCT02498600 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498600">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498600</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
568	ICTRP WHO. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
569	ICTRP WHO. Trial of Nivolumab With Radiation or Nivolumab and Ipilimumab With Radiation for the Treatment of Intracranial Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02696993 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02696993">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02696993</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
570	ICTRP WHO. Study of Autoimmune Disease Complications Following Ipilimumab Treatment Among Melanoma Patients With Underlying Autoimmune Diseases. NCT02739386 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739386">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739386</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
571	ICTRP WHO. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523313">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523313</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
572	ICTRP WHO. A Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy Naïve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine. NCT02545075 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02545075">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02545075</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
573	ICTRP WHO. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736123">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
574	ICTRP WHO. Lung-MAP: Nivolumab With or Without Ipilimumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers. NCT02785952 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02785952">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02785952</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
575	ICTRP WHO. Phase II Study of Pembrolizumab and Ipilimumab Following Initial Anti-PD1/L1 Antibody (Formerly IRB15-1788). NCT02743819 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743819</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
576	ICTRP WHO. A Study of Pre-Operative Treatment With Cryoablation and Immune Therapy in Early Stage Breast Cancer. NCT02833233 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02833233">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02833233</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
577	ICTRP WHO. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763761">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763761</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
578	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Versus Nivolumab in Combination With Ipilimumab Placebo in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. NCT02823574 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823574">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823574</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
579	ICTRP WHO. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02644967 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02644967">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02644967</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
580	ICTRP WHO. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656706">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
581	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation, T790M Negative NSCLC Who Have Failed 1L EGFR TKI Therapy. NCT02864251 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864251">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864251</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
582	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study for Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab to Treat Advanced Cancers. NCT02869789 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869789">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869789</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
583	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread.. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658890">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
584	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Ipilimumab (Part 1); Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy vs. Chemotherapy Alone (Part 2) as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02659059 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659059">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659059</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
585	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients. NCT02899299 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02899299">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02899299</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
586	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab for the Treatment of Rare Cancers. NCT02923934 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02923934">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02923934</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
587	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834013">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834013</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
588	ICTRP WHO. Single Agent and Combined Inhibition After Allogeneic Stem Cell Transplant. NCT02846376 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02846376">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02846376</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
589	ICTRP WHO. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935790">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
590	ICTRP WHO. A BIOMarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer. NCT02960906 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02960906">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02960906</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
591	ICTRP WHO. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905266">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
592	ICTRP WHO. Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma. NCT02917772 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02917772">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02917772</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
593	ICTRP WHO. A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (DynaMO). NCT02703623 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02703623">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02703623</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
594	ICTRP WHO. Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Plus Ipilimumab, for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Patients. NCT02716272 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716272">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716272</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
595	ICTRP WHO. Ipilimumab and Decitabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia. NCT02890329 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02890329">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02890329</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
596	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02939300">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
597	ICTRP WHO. Yervoy® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma. NCT02717364 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02717364">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02717364</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
598	ICTRP WHO. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723006">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
599	ICTRP WHO. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02968303">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02968303</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
600	ICTRP WHO. A Phase II of Nivolumab Plus Ipilimumab in Non-resectable Sarcoma and Endometrial Carcinoma. NCT02982486 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982486">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982486</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
601	ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Safety of Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer. NCT02982954 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982954">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982954</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
602	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Preliminary Safety and Efficacy of Nivolumab Plus Ipilimumab in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NCT02985957 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02985957">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02985957</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
603	ICTRP WHO. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941744">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
604	ICTRP WHO. Immunization Strategy With Intra-tumoral Injections of Pexa-Vec With Ipilimumab in Metastatic / Advanced Solid Tumors.. NCT02977156 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977156">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977156</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
605	ICTRP WHO. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02970981">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
606	ICTRP WHO. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977052">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
607	ICTRP WHO. An Exploratory Study of the Effects of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Treatment-Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03001882 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001882">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001882</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
608	ICTRP WHO. PROCLAIM-CX-072: A Trial to Find Safe and Active Doses of an Investigational Drug CX-072 for Patients With Solid Tumors or Lymphomas. NCT03013491 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03013491">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03013491</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
609	ICTRP WHO. ImmunoModulation by the Combination of Ipilimumab and Nivolumab Neoadjuvant to Surgery In Advanced or Recurrent Head and Neck Carcinoma. NCT03003637 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003637">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003637</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
610	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-Therapy Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma. NCT03029780 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029780">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029780</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
611	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Experimental Medication BMS-986178 by Itself or in Combination With Nivolumab and/or Ipilimumab in Patients With Solid Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02737475 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02737475">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02737475</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
612	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Test Combination Treatments in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02750514 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02750514">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02750514</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
613	ICTRP WHO. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978443">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
614	ICTRP WHO. A Study to Test Combination Treatments in People With Advanced Renal Cell Carcinoma. NCT02996110 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02996110">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02996110</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
615	ICTRP WHO. Ipilimumab for Head and Neck Cancer Patients. NCT02812524 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02812524">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02812524</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
616	ICTRP WHO. Yervoy Pregnancy Surveillance Study. NCT02854488 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02854488">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02854488</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
617	ICTRP WHO. A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02998528 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02998528">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02998528</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
618	ICTRP WHO. Nivolumab, Ipilimumab and COX2-inhibition in Early Stage Colon Cancer: an Unbiased Approach for Signals of Sensitivity. NCT03026140 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026140">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026140</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
619	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. NCT03048474 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048474">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048474</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
620	ICTRP WHO. Trial of SBRT in Combination With Nivolumab/Ipilimumab in RCC / Kidney Cancer Patients. NCT03065179 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03065179">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03065179</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
621	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Verses Nivolumab and Ipilimumab Combination in EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. NCT03091491 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03091491">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03091491</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
622	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin or Ipilimumab for Patients With Advanced Unresectable Biliary Tract Cancer. NCT03101566 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101566">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101566</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
623	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. NCT03070392 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070392">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070392</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
624	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
625	ICTRP WHO. A Study of Rovalpituzumab Tesirine Administered in Combination With Nivolumab and With or Without Ipilimumab for Adults With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03026166 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026166">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026166</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
626	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033576">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
627	ICTRP WHO. Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia. NCT02879695 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879695">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879695</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
628	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV HER2 Negative Inflammatory Breast Cancer. NCT02892734 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02892734">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02892734</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
629	ICTRP WHO. Ipilimumab + Nivolumab w/Thoracic Radiotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03043599 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043599">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043599</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
630	ICTRP WHO. A Safety Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. NCT03048136 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048136">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048136</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
631	ICTRP WHO. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
632	ICTRP WHO. A Study to Test Combination Treatments in Patients With Advanced Gastric Cancer. NCT02935634 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935634">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935634</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
633	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Pediatric Patients With High Grade Primary CNS Malignancies. NCT03130959 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130959">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130959</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
634	ICTRP WHO. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165422">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165422</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
635	ICTRP WHO. Investigator-Initiated Trial of Combined Ipilimumab, Nivolumab and Stereotactic Radiation in Patients With Metastatic Clear-Cell	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	RCC (ccRCC) Who Have Failed Treatment With Single-Agent Nivolumab. NCT03149159 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03149159">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03149159</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
636	ICTRP WHO. A Study of Combination With TBI-1401(HF10) and Ipilimumab in Japanese Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03153085 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03153085">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03153085</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
637	ICTRP WHO. Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma. NCT02990611 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02990611">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02990611</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
638	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab or Standard of Care Chemotherapy Compared to the Standard of Care Chemotherapy Alone in Treatment of Patients With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer. NCT03036098 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03036098">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03036098</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
639	ICTRP WHO. Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. NCT03071406 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03071406">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03071406</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
640	ICTRP WHO. Phase 2 Trial of Ipilimumab and Nivolumab in Nasopharyngeal Carcinoma. NCT03097939 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03097939">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03097939</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
641	ICTRP WHO. Radiation and Immune Checkpoints Blockade in Metastatic NSCLC (BMS # CA209-632). NCT03168464 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03168464">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03168464</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
642	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Salivary Gland Cancer. NCT03172624 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03172624">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03172624</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
643	ICTRP WHO. Nivolumab or Nivolumab/Ipilimumab Prior to Chemoradiation Plus Nivolumab With II/III Gastro/Esophageal Cancer. NCT03044613 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044613">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044613</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
644	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab Treatment in Prostate Cancer With an Immunogenic Signature. NCT03061539 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061539">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061539</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
645	ICTRP WHO. Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602). NCT03177239 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03177239">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03177239</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
646	ICTRP WHO. Study of CRS-207, Nivolumab, and Ipilimumab With or Without GVAX Pancreas Vaccine (With Cy) in Patients With Pancreatic Cancer. NCT03190265 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03190265">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03190265</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
647	ICTRP WHO. Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab. NCT03098160 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03098160">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03098160</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
648	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in MSS and MSI High Colorectal and Pancreatic Cancer. NCT03104439 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03104439">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03104439</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
649	ICTRP WHO. Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT03068624 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068624">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068624</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
650	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib or Nivolumab and Ipilimumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. NCT03141177 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03141177">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03141177</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
651	ICTRP WHO. First-In-Human Study of Monoclonal Antibody BMS-986218 by Itself and in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03110107 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03110107">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03110107</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
652	ICTRP WHO. Study of Front Line Therapy With Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. NCT03117309 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03117309">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03117309</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
653	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Chinese Subjects With Previously Treated Advanced or Recurrent Solid Tumors. NCT03195478 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03195478">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03195478</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
654	ICTRP WHO. Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Followed by Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NCT03203304 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203304">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203304</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
655	ICTRP WHO. Study Of Induction Checkpoint Blockade For Untreated Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancers Amenable For Surgical Resection. NCT03158129 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158129">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158129</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
656	ICTRP WHO. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161756">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
657	ICTRP WHO. Study of Optimized Management of Nivolumab Based on Response in Patients With Advanced RCC (OMNIVORE Study). NCT03203473 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203473">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203473</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
658	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC. NCT03215706 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215706">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215706</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
659	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122522">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
660	ICTRP WHO. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126461">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
661	ICTRP WHO. Nivolumab, Ipilimumab, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IVA-B Head and Neck Cancer. NCT03162731 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162731">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162731</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
662	ICTRP WHO. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241173">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241173</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
663	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Classical Kaposi Sarcoma (CKS). NCT03219671 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219671">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219671</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
664	ICTRP WHO. Study Evaluating Nivolumab (Anti-PD-1 Antibody) Alone Versus Nivolumab Plus Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in Patients	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	With Resectable and Potentially Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) (CA209-956). NCT03222076 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03222076">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03222076</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
665	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Ipilimumab in Thyroid Cancer. NCT03246958 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246958">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246958</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
666	ICTRP WHO. A Dose Escalation and Combination Immunotherapy Study to Evaluate BMS-986226 Alone or in Combination With Nivolumab or Ipilimumab in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03251924 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251924">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251924</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
667	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241186">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
668	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Renal Medullary Carcinoma. NCT03274258 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03274258">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03274258</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
669	ICTRP WHO. Trabectedin, Ipilimumab and Nivolumab as First Line Treatment for Advanced Soft Tissue Sarcoma. NCT03138161 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138161">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138161</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
670	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Recurrent Major or Minor Salivary Gland Cancer. NCT03146650 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03146650">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03146650</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
671	ICTRP WHO. Evaluate Concurrent Or Sequential Ipilimumab, Nivolumab, and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03223155 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03223155">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03223155</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
672	ICTRP WHO. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03225365">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03225365</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
673	ICTRP WHO. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165409">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
674	ICTRP WHO. A Safety Study of Lirilumab in Combination With Nivolumab or in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. NCT03203876 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203876">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203876</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
675	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. NCT03297593 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297593">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297593</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
676	ICTRP WHO. Nivolumab Combined With Ipilimumab for Patients With Advanced Rare Genitourinary Tumors. NCT03333616 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333616">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333616</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
677	ICTRP WHO. Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Transitional Cell Carcinoma. NCT03219775 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219775">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219775</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
678	ICTRP WHO. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03220009">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
679	ICTRP WHO. Study of Lenalidomide/Dexamethasone With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. NCT03283046 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283046">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283046</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
680	ICTRP WHO. Unresectable Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03285321 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285321">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285321</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
681	ICTRP WHO. Intra-tumoral Ipilimumab Plus Intravenous Nivolumab Following the Resection of Recurrent Glioblastoma. NCT03233152 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03233152">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03233152</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
682	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Anti-PD-1-axis Therapy-resistant Advanced Non-small Cell Lung Cancer.. NCT03262779 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262779">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262779</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
683	ICTRP WHO. A Study of Epcadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03347123">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03347123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
684	ICTRP WHO. VX15/2503 and Immunotherapy in Resectable Pancreatic and Colorectal Cancer. NCT03373188 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373188">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373188</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
685	ICTRP WHO. A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients with Unresectable Stage III and IV Melanoma. ACTRN12617000772347 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000772347.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000772347.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
686	ICTRP WHO. Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). NCT03297606 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297606">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297606</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
687	ICTRP WHO. Nivolumab/Ipilimumab-Primed Immunotransplant for DLBCL. NCT03305445 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03305445">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03305445</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
688	ICTRP WHO. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03235245">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
689	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Chemotherapy, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Advanced EGFR-Mutant or ALK-Rearranged NSCLC. NCT03256136 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03256136">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03256136</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
690	ICTRP WHO. Study of Neoadjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Surgically Resectable Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma and Dedifferentiated Liposarcoma. NCT03307616 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307616">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307616</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
691	ICTRP WHO. Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma. NCT03313323 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03313323">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03313323</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
692	ICTRP WHO. Combination of Nivolumab and Ipilimumab in Breast, Ovarian and Gastric Cancer Patients. NCT03342417 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342417">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342417</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
693	ICTRP WHO. RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab.. EUCTR2017-002442-72-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2017-002442-72. Aufgerufen am: 03.01.2018.	
694	ICTRP WHO. Study of Binimetinib + Nivolumab Plus or Minus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation. NCT03271047 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03271047">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03271047</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
695	ICTRP WHO. Glematumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
696	ICTRP WHO. TIL Therapy in Combination With Checkpoint Inhibitors for Metastatic Ovarian Cancer. NCT03287674 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287674">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287674</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
697	ICTRP WHO. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03293784">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
698	ICTRP WHO. Rollover Study of SV-BR-1-GM in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. NCT03328026 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03328026">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03328026</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
699	ICTRP WHO. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect through STereotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors. NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03354962">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
700	ICTRP WHO. Randomised phase III study testing nivolumab and ipilimumab versus a carboplatin based doublet in first line treatment of PS 2 or elderly (more than 70 years old) patients with advanced non-small cell lung cancer. EUCTR2017-002842-60-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002842-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002842-60</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
701	ICTRP WHO. Adoptive Cell Therapy Across Cancer Diagnoses. NCT03296137 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03296137">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03296137</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
702	ICTRP WHO. Radiation Therapy With Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma. NCT03297463 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297463">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297463</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
703	ICTRP WHO. Study of Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors. NCT03316417 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316417">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316417</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
704	ICTRP WHO. An Adaptive Study to Match Patients With Solid Tumors to Various Immunotherapy Combinations Based Upon a Broad Biomarker Assessment. NCT03335540 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03335540">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03335540</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
705	ICTRP WHO. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy: The ABC-X Study. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340129">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
706	ICTRP WHO. Interest of iRECIST Evaluation for DCR for Evaluation of Patients With Deficient MMR and /or MSI Metastatic Colorectal Cancer Treated With Nivolumab and Ipilimumab. NCT03350126 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03350126">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03350126</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
707	ICTRP WHO. BrUOG 354 Nivolumab +/- Ipilimumab for Ovarian and Extra-renal Clear Cell Carcinomas. NCT03355976 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03355976">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03355976</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
708	ICTRP WHO. Nivolumab, Ipilimumab, and Short-course Radiotherapy in Adults With Newly Diagnosed, MGMT Unmethylated Glioblastoma. NCT03367715 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367715">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367715</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
709	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatm. 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
710	EU Clinical Trials Register. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with. 2010-019356-50 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
711	EU Clinical Trials Register. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus pl. 2007-001974-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
712	EU Clinical Trials Register. A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High. 2011-004257-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
713	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
714	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Pa. 2005-002051-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
715	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab. 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
716	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab C. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
717	EU Clinical Trials Register. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs. 2011-004029-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
718	EU Clinical Trials Register. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to <18 years) with Pre. 2012-002249-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
719	EU Clinical Trials Register. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or. 2005-002126-64 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
720	EU Clinical Trials Register. Randomized, double-blind, placebo controlled phase II study comparing the safety o. 2005-002678-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
721	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment ver. 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
722	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Do. 2005-003265-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
723	EU Clinical Trials Register. Ensayo clÁnico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en mo. 2010-024415-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-</a> Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
724	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combinati. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-</a> Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
725	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients wit. 2005-006082-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
726	EU Clinical Trials Register. Uptake and biodistribution of 89Zirconium-labeled ipilimumab in ipilimumab treated. 2012-003616-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-</a> Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
727	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-0. 2004-005059-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-</a> Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
728	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Pl. 2016-001941-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-</a> Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
729	EU Clinical Trials Register. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Mon. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
730	EU Clinical Trials Register. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexistin. 2009-016631-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
731	EU Clinical Trials Register. A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipil. 2012-004301-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
732	EU Clinical Trials Register. A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with. 2010-023058-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
733	EU Clinical Trials Register. A Phase I/II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Ef. 2016-001359-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
734	EU Clinical Trials Register. A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approac. 2014-004842-92 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2014-004842-92. Aufgerufen am: 03.01.2018.	
735	EU Clinical Trials Register. Phase IV ipilimumab in melanoma A National, Multicenter, Interventional Study in Patients. 2013-002408-15 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
736	EU Clinical Trials Register. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimoge. 2012-000307-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000307-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000307-32</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
737	EU Clinical Trials Register. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipi. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
738	EU Clinical Trials Register. Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of ch. 2013-005406-54 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
739	EU Clinical Trials Register. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
740	EU Clinical Trials Register. A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY A. 2013-001132-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
741	EU Clinical Trials Register. An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivoluma. 2015-003199-56 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
742	EU Clinical Trials Register. AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODYâ,,ç THERAPEUTIC,. 2013-001132-23 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
743	EU Clinical Trials Register. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipi. 2015-003199-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
744	EU Clinical Trials Register. Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofre. 2013-001132-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
745	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety a. 2015-003199-58 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
746	EU Clinical Trials Register. Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipil. 2013-001132-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
747	EU Clinical Trials Register. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus. 2015-003199-59 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
748	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokineti. 2013-001132-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
749	EU Clinical Trials Register. Enhancing malignant melanoma immunological engagement using sequential therapy with ipilimumab and electrochemotherapy. 2015-003199-60 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
750	EU Clinical Trials Register. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U.... 2013-001132-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
751	EU Clinical Trials Register. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. 2015-003199-61 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
752	EU Clinical Trials Register. THE IPI ' MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. 2013-001132-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
753	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies.. 2015-003199-62 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
754	EU Clinical Trials Register. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. 2013-001132-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
755	EU Clinical Trials Register. Etude des modulations du système immunitaire des patients atteints de mélanome et traités par anticorps monoclonaux anti-PD1. Etude concernant les patients atteints de mélanome métastatique. 2015-003199-63 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
756	EU Clinical Trials Register. Evaluation of cobimetinib + vemurafenib combination treatment in patients with brain metastasis BRAFV600 mutated cutaneous melanoma. 2013-001132-30 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
757	EU Clinical Trials Register. Phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of CT-011 administered intravenously to patients with metastatic melanoma. 2015-003199-64 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004501-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004501-24</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
758	EU Clinical Trials Register. A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron E.... 2013-001132-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
759	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 0.... 2015-003199-65 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
760	EU Clinical Trials Register. A Randomised Phase II Study in Metastatic Melanoma to Evaluate the Efficacy of Adoptive Cellular Therapy with Tumour Infiltrating Lymphocytes (TIL) and Assessment of High versus Low Dose Interleukin-2. 2013-001132-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001071-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001071-20</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
761	EU Clinical Trials Register. MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. 2015-003199-66 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
762	EU Clinical Trials Register. Vaccination with autologous dendritic cells loaded with autologous tumor lysate or homogenate combined with immunomodulating radiotherapy and/or preleukapheresis IFN-alfa in patients with metastati.... 2013-001132-33 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001410-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001410-41</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
763	EU Clinical Trials Register. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. 2015-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	003199-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
764	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma. 2015-003153-18 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
765	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma.. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
766	PharmNet.Bund. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
767	PharmNet.Bund. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
768	PharmNet.Bund. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
769	PharmNet.Bund. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma.. 2015-000417-44 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
770	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
771	PharmNet.Bund. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma. 2012-000307-32 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
772	PharmNet.Bund. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma Revised Protocol 01 incorporating	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Amendment 04+ Protocol Amendment 03 Germany-specific dated 02-Jul-2013 revised EMA PIP P/0093/2014 (dated 07Apr2014 ). 2012-002249-39 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	
773	PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. 2012-004907-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
774	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 19-Mar-2013; Protocol Amendment Number 03 - Germany Specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013 Protocol Amendment Number 09 - Germany Specific, version 1.0, dated 15-Jul-2015. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
775	PharmNet.Bund. A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with Ipilimumab Therapy Protocol Amendment 01- Pharmacogenetics Blood Sample Amendment, site specific (version 1.0, dated 27-Aug-2012) Revised Protocol 01 incorporating protocol amendment 04. 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
776	PharmNet.Bund. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific. 2011-004029-28 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
777	PharmNet.Bund. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
778	PharmNet.Bund. THE IPI - MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. 2010-021946-22 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
779	PharmNet.Bund. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1. 2009-016631-35 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
780	PharmNet.Bund. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group+ Protocol Amendment 10: Biomarker substudy version 3.0 dated 13-May-2015. 2007-001974-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
781	PharmNet.Bund. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol 09, incorporating Administrative Letter 01, 02, Amendments 01, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10 and 11 (version 10.0, dated 06-Dec-12)+ administrative letter 03 dated 31-Jan-12+ Protocol Amendment 02 - Country Specific to Germany. Version 1.0, Date 14-Apr-2006. + Protocol Amendment 03 - Country Specific to Germany. Version 1.0, Date 08-Sep-2006.. 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
782	PharmNet.Bund. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. Revised Protocol 07, incorporating Administrative Letters 05 & 06 and Amendment 10.. 2005-006082-14 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
783	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Revised Protocol 2, incorporating Amendments 2 and 7 - version 5.0, dated 28-Sep-07+ Protocol Amendment 01-Pharmacogenetics Blood Sample;+ Protocol Amendment 03-Pharmacogenomics Tissue Sample;+ Protocol Amendment 04-Pharmacogenomic Biomarker Sample.+ Amendment 5 Country Specific - Germany - version 1.0, dated 04-Apr-06+ Amendment 6 Country Specific - Germany - version 1.0, dated 11-Aug-06. 2005-003265-16 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
784	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Peptide Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2004-005059-32 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Stage IV Melanoma. NCT02403778 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403778</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. NCT01740297 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740297</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. A Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma. NCT01672450 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672450</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Pilot Study to Evaluate the Effects of a Vaccine (HSPPC-96) Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT02452281 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452281</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. NCT01355120 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355120</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. A Pilot Study of Ipilimumab and Radiation in Poor Prognosis Melanoma. NCT01996202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996202</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With INCB024360 or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01604889 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604889</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. A Study Investigating SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients. NCT02608437 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608437</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOUGH STEReotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors. NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

14	clinicaltrials.gov. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Study of Radiotherapy Administered in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Advanced Malignant Melanoma. NCT01557114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT02307149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307149</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. A National Phase IV Study With Ipilimumab for Patients With Advanced Malignant Melanoma.. NCT02068196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068196</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01827111 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827111</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma. NCT03313323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313323</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. A Multi-National, Prospective, Observational Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01511913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511913</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Doxycycline, Temozolomide and Ipilimumab in Melanoma. NCT01590082 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590082</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. CTLA-4 Blockade and Low Dose Cyclophosphamide in Patients With Advanced Malignant Melanoma. NCT01740401 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740401</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Yervoy® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma. NCT02717364 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717364</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A7, Datenquelle nicht erfüllt

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

29	clinicaltrials.gov. Cytokine-induced Killer Study for Patients With Stage II Melanoma. NCT02498756 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498756</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. A Combination of Ipilimumab and Fotemustine for Treat Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT01654692 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654692</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. IPI Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma. NCT01409174 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409174</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma. NCT02990611 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00790010 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790010</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma. NCT01409187 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409187</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00324155 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324155</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Concurrent Ipilimumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Melanoma. NCT01565837 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565837</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289640 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289640</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. A Phase I/II Trial to Evaluate a Peptide Vaccine Plus Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT02385669 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02385669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02385669</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1. NCT01216696 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216696</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. A Study of Combination With TBI-1401(HF10) and Ipilimumab in Japanese Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03153085 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153085</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

44	clinicaltrials.gov. A Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy Na <sup>A</sup> -ve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine. NCT02545075 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545075</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02714218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma. NCT01689974 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689974</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. PAN-EU Utilization, Effectiveness and Safety of Ipilimumab Administered in EAP Patients With Advanced Melanoma. NCT02492815 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492815</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
48	clinicaltrials.gov. Study of the Combination of Anti-OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01689870 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689870</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Advanced Melanoma Patients. NCT01990859 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990859</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. HD IL-2 + Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01856023 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856023</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. A Two-arm, Single Center Phase 1b Trial of Baviximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma Patients. NCT01984255 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984255</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. A Study of Combination Treatment With HF10 and Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02272855 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272855</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). NCT02083484 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT03348891 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. NCT03070392 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02117362 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117362</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

59	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Previously Treated Stage IV Melanoma. NCT00357461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357461</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. Study Comparing TIL to Standard Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02278887 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278887</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
64	clinicaltrials.gov. MSB0010445 and Stereotactic Body Radiation Therapy in Advanced Melanoma. NCT01973608 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973608</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289627 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289627</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. Yervoy With Sylatron Unresectable Stage 3 or 4 Melanoma. NCT01496807 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496807</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Advanced Melanoma. NCT01681212 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681212</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. A Phase I Study of Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma. NCT01838200 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838200</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
70	clinicaltrials.gov. Pilot Ipilimumab in Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy. NCT01449279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. Phase II Safety Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma. NCT01673854 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673854</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
72	clinicaltrials.gov. Study to Compare the Effect of Ipilimumab Retreatment With That of Chemotherapy in Advanced Melanoma. NCT01709162 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709162</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
73	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Therapy With Ipilimumab and HighDose IFN- $\gamma$ ±2b for Melanoma. NCT01608594 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608594</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006).	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	NCT01866319 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
75	clinicaltrials.gov. Safety Study of IL-21/Ipilimumab Combination in the Treatment of Melanoma. NCT01489059 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489059</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
76	clinicaltrials.gov. Phase 3 Trial in Subjects With Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab Versus 10 mg/kg Ipilimumab. NCT01515189 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515189</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody With or Without gp100 Peptides Plus Montanide ISA-51 in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00077532 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077532</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02644967 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02700971 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
80	clinicaltrials.gov. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma. NCT01363206 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363206</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
81	clinicaltrials.gov. Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma. NCT02275416 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275416</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma. NCT01119508 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119508</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
83	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma. NCT01245556 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245556</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity. NCT01323517 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323517</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
86	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
87	clinicaltrials.gov. Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT01302496 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302496</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
88	clinicaltrials.gov. Immunogenicity and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Ipilimumab for Melanoma. NCT00972933 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972933</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

89	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
90	clinicaltrials.gov. A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients. NCT02009397 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009397</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
91	clinicaltrials.gov. Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma. NCT02115243 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115243</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
92	clinicaltrials.gov. Study of Autoimmune Disease Complications Following Ipilimumab Treatment Among Melanoma Patients With Underlying Autoimmune Diseases. NCT02739386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739386</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT00803374 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803374</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. CP-675,206 (CTLA4-Blocking Monoclonal Antibody) Combined With Dendritic Cell Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed With Surgery. NCT00090896 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090896</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
96	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Melanoma Mets Pts. NCT01701674 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701674</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
97	clinicaltrials.gov. Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. NCT02581228 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab for Metastatic Melanoma. NCT01743157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Administered to Stage IIIC Stage IV Melanoma After Reg. T Cell Depletion With Denileukin Diftitox. NCT02009384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009384</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. Evaluation of Tumor Response to Ipilimumab in the Treatment of Melanoma With Brain Metastases. NCT00623766 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623766</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab. NCT00495066 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495066</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A4, Studientypen nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIB/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
104	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. NCT02678572 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678572</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Phase II Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT01970527 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970527</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01810016 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810016</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Novel Adjuvants for Peptide-Based Melanoma Vaccines. NCT00028431 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028431</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Comparison of Ipilimumab Manufactured by 2 Different Processes in Participants With Advanced Melanoma. NCT00920907 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920907</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. NCT02200562 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200562</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. Vaccination With Peptides in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. NCT02077114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT00729950 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729950</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00871481 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	NCT01789827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
119	clinicaltrials.gov. RADVAXâ„„: A STRATIFIED PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOLLOWED BY IPILIMUMAB IN METASTATIC MELANOMA. NCT01497808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497808</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma. NCT00050102 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050102</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). NCT01844505 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Phase I of Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor Panobinostat With Ipilimumab With Unresectable III/IV Melanoma. NCT02032810 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032810</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. A Study of Varlilumab (Anti-CD27) and Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT02413827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma. NCT01676649 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676649</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT00094653 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094653</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00058279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma. NCT00636168 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

133	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00084656 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084656</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT03068624 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068624</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. NCT02922283 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
137	clinicaltrials.gov. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00032045 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032045</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Intratumoral Interleukin-2. NCT01480323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480323</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. Trial of Ipilimumab After Isolated Limb Perfusion, in Patients With Metastases Melanoma. NCT02094391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094391</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01950390 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01950390">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01950390</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	clinicaltrials.gov. Tissue and Blood Biomarkers From Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Treated With Ipilimumab With or Without Sargramostim. NCT01489423 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489423</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. NCT00025181 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025181</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
144	clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine. NCT00796991 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796991</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma. NCT01703507 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703507</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

148	clinicaltrials.gov. Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4. NCT02027935 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027935</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide. NCT00135408 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135408</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. GEM STUDY: Radiation And Yervoy in Patients With Melanoma and Brain Metastases. NCT02115139 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115139</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. Trial of SBRT With Concurrent Ipilimumab in Metastatic Melanoma. NCT02406183 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406183</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
154	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases. NCT02662725 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662725</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
155	clinicaltrials.gov. Ph I Ipilimumab Vemurafenib Combo in Patients With v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF). NCT01400451 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400451</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery. NCT02097732 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097732</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
157	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy: The ABC-X Study. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
158	clinicaltrials.gov. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02158520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158520</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. Ipilimumab-induced Lung Toxicity: Observational Study. NCT02755233 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755233</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). NCT02089685 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
161	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. Stereotactic Radiation Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT02107755 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107755</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
163	clinicaltrials.gov. Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT01274338 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274338">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274338</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
164	clinicaltrials.gov. Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies. NCT00928031 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928031</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Combination HDI and Anti-CTLA4 for Recurrent Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00610857 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610857</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Study of Ipilimumab in the Immune System. NCT01715077 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715077</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. Trial of Vemurafenib/Cobimetinib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma. NCT01495988 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. High-Dose Aldesleukin and Ipilimumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. NCT02203604 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203604</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01708941 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708941</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
171	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Pembrolizumab and Ipilimumab Following Initial Anti-PD1/L1 Antibody (Formerly IRB15-1788). NCT02743819 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. Definition of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 (Programmed Death-1) Antibody in the Treatment of Advanced Melanoma. NCT02938728 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
173	clinicaltrials.gov. A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. NCT03003676 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. SRS (Stereotactic Radiosurgery) Plus Ipilimumab. NCT01950195 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950195</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. Vaccination With Autologous Dendritic Cells Loaded With Autologous Tumor Lysate or Homogenate Combined With Immunomodulating Radiotherapy and/or Preleukapheresis IFN-alfa in Patients With Metastatic Melanoma: a Randomized "Proof-of-principle" Phase II Study. NCT01973322 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973322</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. Buparlisib in Melanoma Patients Suffering From Brain Metastases (BUMPER). NCT02452294 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452294</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

178	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
179	clinicaltrials.gov. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010). NCT00261365 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261365</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin in Melanoma. NCT01840007 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT02506153 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02506153">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02506153</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01134614 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134614</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
185	clinicaltrials.gov. Radiation Therapy With Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma. NCT03297463 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297463</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
187	clinicaltrials.gov. Ipilimumab 60-month Pharmacovigilance Protocol for Advanced Melanoma Patients Who Are Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Positive in Taiwan. NCT02402699 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402699</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Ipilimumab in Refractory Cancer. NCT02381314 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381314</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT01767454 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. NCT02306850 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. GI Complications in Cancer Immunotherapy Patients. NCT02784366 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784366</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

193	clinicaltrials.gov. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT01730157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
194	clinicaltrials.gov. A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
195	clinicaltrials.gov. Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT02668770 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668770</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Adoptive Therapy Using Antigen-Specific CD4 T-Cells. NCT02210104 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210104</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. NCT01769222 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. Yervoy Pregnancy Surveillance Study. NCT02854488 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854488</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors. NCT02516527 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516527</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol. NCT02050594 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050594</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
202	clinicaltrials.gov. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
203	clinicaltrials.gov. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. NCT00162123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. NCT02600143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. YERVOY® Risk Minimization Tool Effectiveness Evaluation Survey. NCT02224768 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224768</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). NCT03311542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

208	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). NCT01295827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Clinical Evaluation of Yervoy in Combination With Adoptive T Cell Transfer for Metastatic Melanoma Patients. NCT01988077 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988077</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
211	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Melanoma, Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT00039091 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039091</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
212	clinicaltrials.gov. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. NCT02475213 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. Tremelimumab and CP-870,893 in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01103635 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103635</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread.. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. Assessment of Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography (CT) Texture Analysis as a Predictive Biomarker. NCT02740920 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. Expression Analysis of Specific Markers in Non-small Cell Lung Cancer or Melanoma. NCT00685750 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685750</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
218	clinicaltrials.gov. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
219	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab. NCT03098160 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098160</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

222	clinicaltrials.gov. CP-675,206 Versus Either Dacarbazine Or Temozolomide In Patients Without Prior Therapy. NCT00257205 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257205</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. Study in Patients With Unresectable And Metastatic Melanoma: The Optimize Study. NCT02780089 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780089</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
224	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. NCT03140137 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. NCT02493361 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. Study of CP-675,206 in Refractory Melanoma. NCT00254579 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254579</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
227	clinicaltrials.gov. Study of Anti-telomerase T CD4 Immunity in Melanoma. NCT02838433 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838433</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. Study to Compare Two Formulations of CP-675,206 Monoclonal Antibody. NCT00431275 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431275</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. Early Therapy Response Monitoring in Melanoma Patients Using PET/MRI. NCT03132090 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132090</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
230	clinicaltrials.gov. Follow-up of a National Cohort of Melanoma Stage IV and Unresectable Stage III Patients. NCT02828202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828202</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
231	clinicaltrials.gov. Local Modulation of Immune Receptors to Enhance the Response to Dendritic Cell Vaccination in Metastatic Melanoma. NCT01216436 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216436</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. NCT01986426 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
233	clinicaltrials.gov. A Rollover Study for Patients Who Received CP-675,206 in Other Protocols, to Allow the Patients Access to CP-675,206 Until This Agent Becomes Commercially Available or Development is Discontinued.. NCT00378482 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378482</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
234	clinicaltrials.gov. Phase 1b/2 Study of the Combination of IMCgp100 With Durvalumab and/or Tremelimumab in Cutaneous Melanoma. NCT02535078 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
235	clinicaltrials.gov. Dendritic Cell Activating Scaffold in Melanoma. NCT01753089 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753089</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab Plus PolyICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. NCT02643303 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
237	clinicaltrials.gov. A Study To Assess The Safety Of Administering CP-675,206 As A One Hour Infusion In Patients With Surgically Incurable Advanced Melanoma. NCT00585000 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585000</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

238	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. A Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
242	clinicaltrials.gov. Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With ccRCC and Other Solid Tumors. NCT02771626 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
243	ICTRP WHO. A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02; and Pharmacogenetics Blood Sample Amendment #01, version 1.0 dated 01-Jul-05, Pharmacogenomics Archived Tissue Sample Amendment #03, version 1 dated 29-Mar-06 and Pharmacogenomic Biomarker Sample Amendment #04, version 1 dated 03-Apr-06.. EUCTR2005-002051-41-FI [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
244	ICTRP WHO. A national phase IV study with Ipilimumab for patients with advanced malignant melanoma. EUCTR2013-002408-15-NO [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
245	ICTRP WHO. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center, non randomized open label study of Ipilimumab (anti CTLA-4) administered as first line monotherapy in adults patients with metastatic uveal melanoma" - MelUv1. EUCTR2010-024415-14-ES [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
246	ICTRP WHO. A study to find out whether treating patients who have liver metastases from eye melanoma with radiofrequency ablation combined with ipilimumab, will kill the tumor without them having too many adverse events.. EUCTR2011-004200-38-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
247	ICTRP WHO. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels. Revised Protocol 4 dated 07-Jul-2006 incorporating Protocol Amendments 02, 03, 04 & 05. + Protocol Amendment 1 dated 20-Jul-2005. EUCTR2005-002126-64-NO	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	[Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
248	ICTRP WHO. Phase 2 randomized non-comparative study of Ticilimumab or Best Supportive Care (BSC) immediately following first-line platinum-based therapy in patients with stage IIIB (with effusion) or stage IV non-small cell lung carcinoma that has responded or remained stable. EUCTR2006-000568-95-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000568-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000568-95</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
249	ICTRP WHO. Phase 2, single arm study of ticilimumab in patients with refractory metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. EUCTR2006-001270-24-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001270-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001270-24</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
250	ICTRP WHO. A Phase II, open label, single arm study to evaluate Ticilimumab in Advanced Gastric/Oesophageal Adenocarcinoma. EUCTR2005-005660-86-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005660-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005660-86</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
251	ICTRP WHO. Phase 3, open label, randomized, comparative study of ticilimumab and either dacarbazine or temozolomide in patients with advanced melanoma. EUCTR2005-002827-15-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002827-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002827-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
252	ICTRP WHO. CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES.. EUCTR2013-001132-22-ES [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
253	ICTRP WHO. Randomized, double-blind, placebo controlled phase II study comparing the safety of MDX-010 BMS-734016 administered with or without prophylactic oral budesonide Entocort EC in patients with unresectable stage III or IV malignant melanoma. - ND. EUCTR2005-002678-31-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
254	ICTRP WHO. A Phase 2, open label, single arm study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of ticilimumab in patients with advanced refractory and/or relapsed melanoma - N/A. EUCTR2005-002826-70-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002826-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002826-70</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
255	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Revised Protocol 1, incorporating Amendment 2 - version 4.0, dated 15-Feb-06. EUCTR2005-003265-16-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
256	ICTRP WHO. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Malignant Melanoma - NIBIT-M1. EUCTR2010-019356-50-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
257	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Peptide Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - Not Available. EUCTR2004-005059-32-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005059-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005059-32</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
258	ICTRP WHO. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00032045 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00032045">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00032045</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
259	ICTRP WHO. Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma. NCT00050102 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00050102">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00050102</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
260	ICTRP WHO. A Phase II trial of the addition of Ipilimumab to Carboplatin and Etoposide chemotherapy for the treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. EUCTR2010-021863-34-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021863-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021863-34</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
261	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody With or Without gp100 Peptides Plus Montanide ISA-51 in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00077532 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077532">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077532</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
262	ICTRP WHO. Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289640 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289640">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289640</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
263	ICTRP WHO. Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies. NCT00928031 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00928031">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00928031</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
264	ICTRP WHO. Safety Study of IL-21/Ipilimumab Combination in the Treatment of Melanoma. NCT01489059 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489059">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489059</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
265	ICTRP WHO. Phase 1 Trial of Ipilimumab and GVAX in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. NCT01510288 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01510288">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01510288</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
266	ICTRP WHO. Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab for Metastatic Melanoma. NCT01743157 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01743157">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01743157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
267	ICTRP WHO. Vaccination With Peptides in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. NCT02077114 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02077114">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02077114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
268	ICTRP WHO. A Study of Fotemustine (FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460068">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460068</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

269	ICTRP WHO. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to MDX-010 (BMS-734016). ACTRN12606000010594 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000010594.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000010594.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
270	ICTRP WHO. Combination therapy with chemotherapy and immune therapy for metastatic melanoma. Protocol: GPH 11/14.. ACTRN12611001136998 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001136998.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001136998.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
271	ICTRP WHO. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma. NCT01363206 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01363206">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01363206</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
272	ICTRP WHO. IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma. NCT01409187 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01409187">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01409187</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
273	ICTRP WHO. HD IL-2 + Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01856023 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01856023">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01856023</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
274	ICTRP WHO. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma. EUCTR2012-005371-13-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
275	ICTRP WHO. Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer. NCT00060372 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060372">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060372</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
276	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00084656 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
277	ICTRP WHO. YERVOY® Risk Minimization Tool Effectiveness Evaluation Survey. NCT02224768 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224768">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224768</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
278	ICTRP WHO. Ipilimumab-induced Lung Toxicity: Observational Study. NCT02755233 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755233">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755233</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
279	ICTRP WHO. Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT00729950 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729950">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729950</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
280	ICTRP WHO. Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT00803374 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00803374">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00803374</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
281	ICTRP WHO. Radiotherapy and Ipilimumab in Metastatic Melanoma. ACTRN12613000385741 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000385741.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000385741.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
282	ICTRP WHO. A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma with brain metastasis. EUCTR2012-004301-27-IT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
283	ICTRP WHO. Phase I Clinical Trial of Cryoimmunotherapy Against Prostate Cancer. NCT02423928 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02423928">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02423928</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

284	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - CTLA-4 NY-ESO-1. EUCTR2009-016631-35-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
285	ICTRP WHO. A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Intratumoral Interleukin-2. NCT01480323 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01480323">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01480323</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
286	ICTRP WHO. Safety Study of BMS-986015 (Anti-KIR) in Combination With Ipilimumab in Subjects With Selected Advanced Tumor. NCT01750580 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750580">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750580</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
287	ICTRP WHO. Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol. NCT02050594 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02050594">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02050594</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
288	ICTRP WHO. Cytokine-induced Killer Study for Patients With Stage II Melanoma. NCT02498756 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498756">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498756</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
289	ICTRP WHO. Study of the Combination of Anti-OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01689870 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01689870">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01689870</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
290	ICTRP WHO. Study for the Evaluation of Vemurafenib ( Zelboraf® ) and Ipilimumab ( Yervoy® ) in Combination With DNE3 Therapy to Patients With Metastatic Melanoma. NCT02095652 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02095652">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02095652</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
291	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in patients with malignant Pleural Mesothelioma: INITIATE. EUCTR2016-001599-31-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001599-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001599-31</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
292	ICTRP WHO. Safety and Efficacy study of ipilimumab 3 mg/kg versus ipilimumab 10 mg/kg in subjects with metastatic castration resistant prostate cancer who are chemotherapy naive. EUCTR2014-002987-34-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002987-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002987-34</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
293	ICTRP WHO. Doxycycline, Temozolomide and Ipilimumab in Melanoma. NCT01590082 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01590082">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01590082</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
294	ICTRP WHO. Uptake of 89Zr-labeled ipilimumab measured with PET-scan in patients who are treated with ipilimumab. EUCTR2012-003616-31-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
295	ICTRP WHO. Pre-Operative, Single-Dose Ipilimumab and/or Cryoablation in Early Stage/Resectable Breast Cancer. NCT01502592 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502592">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502592</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
296	ICTRP WHO. Ticilimumab (CP-675,206) in Treating Patients With Stage IIIC or Stage IV Melanoma. NCT00471887 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471887">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471887</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
297	ICTRP WHO. RADVAX™: A STRATIFIED PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOLLOWED BY IPILIMUMAB IN METASTATIC MELANOMA. NCT01497808 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01497808">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01497808</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

298	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Lymphoma or Colon Cancer That Has Not Responded to Vaccine Therapy. NCT00047164 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047164">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047164</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	ICTRP WHO. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02054520">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
300	ICTRP WHO. A Study Investigating SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients. NCT02608437 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608437">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608437</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
301	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. NCT00025181 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025181">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025181</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
302	ICTRP WHO. Novel Adjuvants for Peptide-Based Melanoma Vaccines. NCT00028431 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00028431">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00028431</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
303	ICTRP WHO. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT01730157 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730157">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
304	ICTRP WHO. Study of Radiotherapy Administered in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Advanced Malignant Melanoma. NCT01557114 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01557114">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01557114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
305	ICTRP WHO. Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases. NCT02662725 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662725">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662725</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
306	ICTRP WHO. Concurrent Ipilimumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Melanoma. NCT01565837 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01565837">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01565837</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
307	ICTRP WHO. MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. EUCTR2012-004907-10-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
308	ICTRP WHO. Trial of Ipilimumab After Isolated Limb Perfusion, in Patients With Metastases Melanoma. NCT02094391 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094391">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094391</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
309	ICTRP WHO. A Phase I Stereotactic Radiotherapy dose escalation study with Immune pathway activation for metastatic Melanoma. ACTRN12616001064493 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616001064493.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12616001064493.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
310	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Melanoma, Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT00039091 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00039091">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00039091</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
311	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. NCT00057889 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00057889">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00057889</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
312	ICTRP WHO. Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1. NCT01216696	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	[Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01216696">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01216696</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
313	ICTRP WHO. Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma. NCT01119508 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01119508">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01119508</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
314	ICTRP WHO. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00058279 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
315	ICTRP WHO. MDX-010 in Treating Patients With Stage IV Pancreatic Cancer That Cannot Be Removed By Surgery. NCT00112580 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00112580">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00112580</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
316	ICTRP WHO. Study of Tiviclumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Whose Disease Had Progressed After Treatment. NCT00313794 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313794">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313794</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
317	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Previously Treated Stage IV Melanoma. NCT00357461 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00357461">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00357461</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
318	ICTRP WHO. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073123">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
319	ICTRP WHO. Evaluation of 2nd or 3rd line treatment by Nivolumab monotherapy or Nivolumab plus Ipilimumab, for unresectable Mesothelioma patients. EUCTR2015-004475-75-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004475-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004475-75</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
320	ICTRP WHO. Study of Neoadjuvant Ipilimumab in Patients With Urothelial Carcinoma Undergoing Surgical Resection. NCT00362713 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00362713">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00362713</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
321	ICTRP WHO. Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). NCT02083484 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02083484">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02083484</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
322	ICTRP WHO. Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab. NCT00495066 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495066">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495066</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A4, Studientypen nicht erfüllt
323	ICTRP WHO. Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma. NCT01245556 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245556">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245556</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
324	ICTRP WHO. A Study Combining NeoVax, a Personalized NeoAntigen Cancer Vaccine, With Ipilimumab to Treat High-risk Renal Cell Carcinoma. NCT02950766 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02950766">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02950766</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
325	ICTRP WHO. Window Study of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. NCT02919683 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919683">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919683</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
326	ICTRP WHO. A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with Ipilimumab in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - TRIMIXIPI. EUCTR2010-023058-35-BE [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
327	ICTRP WHO. NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01810016 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810016">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810016</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
328	ICTRP WHO. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857569">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
329	ICTRP WHO. Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02700971 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02700971">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02700971</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
330	ICTRP WHO. Study to compare how long subjects with gastric or gastroesophageal junction cancer live after receiving nivolumab and ipilimumab compared with subjects receiving chemotherapy standard of care, oxaliplatin plus fluoropyrimidine.. EUCTR2016-001018-76-ES [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
331	ICTRP WHO. Ipilimumab Administered to Stage IIIC Stage IV Melanoma After Reg. T Cell Depletion With Denileukin Diftitox. NCT02009384 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009384">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009384</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
332	ICTRP WHO. A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients. NCT02009397 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009397">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009397</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
333	ICTRP WHO. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. NCT01355120 [Internet]. Adresse: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
334	ICTRP WHO. Phase 3 Trial in Squamous Non Small Cell Lung Cancer Subjects Comparing Ipilimumab plus paclitaxel and carboplatin versus placebo plus paclitaxel and carboplatin. EUCTR2014-002604-25-HU [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002604-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002604-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
335	ICTRP WHO. THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. EUCTR2010-021946-22-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
336	ICTRP WHO. A Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma. NCT01672450 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01672450">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01672450</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
337	ICTRP WHO. Immunomonitoring anti-PD1 dans le mélanome métastatique. EUCTR2014-003120-48-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

338	ICTRP WHO. A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide. NCT00135408 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00135408">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00135408</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
339	ICTRP WHO. A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289627 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00289627">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00289627</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
340	ICTRP WHO. Safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with metastatic melanoma. EUCTR2010-019033-98-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
341	ICTRP WHO. A Two-arm, Single Center Phase 1b Trial of Baviximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma Patients. NCT01984255 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984255">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984255</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
342	ICTRP WHO. Treatment of advanced lung cancer. EUCTR2016-003334-25-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003334-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003334-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
343	ICTRP WHO. Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. JPRN-UMIN000026925 [Internet]. Adresse: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030884">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030884</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
344	ICTRP WHO. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659540">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
345	ICTRP WHO. Study of Combined Ionizing Radiation and Ipilimumab in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02221739 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02221739">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02221739</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
346	ICTRP WHO. A study to detect the effect of radiofrequent ablation in combination with ipilimumab in patients with eye melanoma that spread out to the liver.. NTR3488 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3488">http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3488</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
347	ICTRP WHO. A phase II study of nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases (ABC - Anti-PD1 Brain Collaboration Study). ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614001315606.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614001315606.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
348	ICTRP WHO. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. EUCTR2005-006083-57-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
349	ICTRP WHO. Ipilimumab and GMCSF Immunotherapy for Prostate Cancer. NCT01530984 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01530984">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01530984</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
350	ICTRP WHO. CP-675,206 (CTLA4-Blocking Monoclonal Antibody) Combined With Dendritic Cell Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed With Surgery. NCT00090896 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00090896">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00090896</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

351	ICTRP WHO. A clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma. EUCTR2016-004857-33-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004857-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004857-33</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
352	ICTRP WHO. A multicenter phase 2 study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with pediatric solid tumors presenting in adulthood. EUCTR2016-003946-99-ES [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003946-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003946-99</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
353	ICTRP WHO. SRS (Stereotactic Radiosurgery) Plus Ipilimumab. NCT01950195 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01950195">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01950195</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
354	ICTRP WHO. Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Radiation Therapy in Pancreatic Cancer Patients. NCT02866383 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02866383">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02866383</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
355	ICTRP WHO. Pilot Study to Evaluate the Effects of a Vaccine (HSPPC-96) Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT02452281 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452281">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452281</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
356	ICTRP WHO. Study of Ipilimumab and Dasatinib Combination Therapy in Patients With Chronic or Accelerated Chronic Myeloid Leukemia. NCT00732186 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732186">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732186</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
357	ICTRP WHO. A Randomized, Double Blinded, Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2015-004920-67-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
358	ICTRP WHO. A National Phase IV Study With Ipilimumab for Patients With Advanced Malignant Melanoma.. NCT02068196 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02068196">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02068196</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
359	ICTRP WHO. Effect of Biological Therapy on Biomarkers in Patients With Untreated Hepatitis C, Metastatic Melanoma, or Crohn Disease. NCT00897312 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00897312">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00897312</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
360	ICTRP WHO. Study that randomly compares a treatment with the patients own blood cells with the standard therapy given for skin cancer. EUCTR2013-005406-54-DK [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
361	ICTRP WHO. Opname en biodistributie van <sup>89</sup> Zirconium gelabeld ipilimumab in melanoompatiënten die behandeld worden met ipilimumab. NTR6445 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6445">http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6445</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
362	ICTRP WHO. Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer. EUCTR2014-004830-25-NO [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

363	ICTRP WHO. A Phase I Study of Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma. NCT01838200 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01838200">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01838200</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
364	ICTRP WHO. Study of Ipilimumab in the Immune System. NCT01715077 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01715077">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01715077</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
365	ICTRP WHO. Neoadjuvant Ipilimumab in Prostate Cancer. NCT01194271 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01194271">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01194271</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
366	ICTRP WHO. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010). NCT00261365 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00261365">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00261365</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
367	ICTRP WHO. BCT 1702 (CHARIOT): Patients with high-risk primary triple negative breast cancer who have had anthracycline-based chemotherapy will receive Ipilimumab and Nivolumab with weekly paclitaxel, followed by definitive surgery and further treatment with Nivolumab to evaluate the safety, feasibility and efficacy of this treatment.. ACTRN12617000651381 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000651381.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000651381.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
368	ICTRP WHO. GLUCOCORTICOID HIGH-DOSE VS. GLUCOCORTICOID REPLACEMENT THERAPY IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ASSOCIATED INFLAMMATION OF THE PITUITARY GLAND: AN OPEN, RANDOMIZED PILOT STUDY. EUCTR2017-001915-35-AT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
369	ICTRP WHO. A clinical trial of CX-072 (study drug) as monotherapy and in combination with YERVOY® (IPILIMUMAB) or with ZELBORAF® (VEMURAFENIB), which are already approved drugs in many countries, in patients with advanced or recurrent solid tumors or lymphomas.. EUCTR2016-002490-36-HU [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
370	ICTRP WHO. Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Radiation Therapy in Pancreatic Cancer Patients. EUCTR2016-001883-12-DK [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001883-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001883-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
371	ICTRP WHO. pre-operative nivolumab, ipilimumab and COC2-inhibition in olon cancer (NICHE). EUCTR2016-002940-17-NL [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002940-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002940-17</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
372	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT02880020 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02880020">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02880020</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
373	ICTRP WHO. Comparison of therapy of Merkel Cell Carcinoma (MCC) with Ipilimumab (Yervoy®) or Nivolumab (Opdivo®) versus observation only. EUCTR2013-000043-78-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000043-78</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

374	ICTRP WHO. Adoptive cell therapy across cancer diagnoses. EUCTR2017-002323-25-DK [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
375	ICTRP WHO. Treatment of skin cancer using a different approach than surgery using an electroporation device that makes the tumour absorb more drug while leaving the healthy tissue alone combined with an immune modulator that enhances the anti-tumour immune response.. EUCTR2014-004420-22-IE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
376	ICTRP WHO. A study comparing the combination of nivolumab and ipilimumab vs placebo in participants with localized Renal Cell Carcinoma.. EUCTR2016-004502-34-AT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004502-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004502-34</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
377	ICTRP WHO. A clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma. EUCTR2016-002307-26-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002307-26</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
378	ICTRP WHO. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with cancer of the eye that has spread to the liver.. EUCTR2015-000417-44-GB [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
379	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Nivolumab Alone in Treatment of Patients After Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma.. EUCTR2016-003729-41-AT [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
380	ICTRP WHO. Study comparing nivolumab to ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIIb/c or Stage IV melanoma. EUCTR2014-002351-26-BE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
381	ICTRP WHO. Investigation of immunotherapy with nivolumab compared to nivolumab plus ipilimumab compared to placebo for patients with Stage IV melanoma with no evidence of disease after surgery or radiotherapy. EUCTR2014-001167-12-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
382	ICTRP WHO. Cell based treatment in combination with checkpoint inhibitors for ovarian-, fallopian tube and primary peritoneal cancer.. EUCTR2017-002179-24-DK [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002179-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002179-24</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
383	ICTRP WHO. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. NCT00162123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00162123">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00162123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

384	ICTRP WHO. Evaluation of Tumor Response to Ipilimumab in the Treatment of Melanoma With Brain Metastases. NCT00623766 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00623766">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00623766</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
385	ICTRP WHO. Phase II Study for Previously Untreated Subjects With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Small Cell Lung Cancer (SCLC). NCT00527735 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00527735">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00527735</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
386	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Advanced Melanoma. NCT01681212 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01681212">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01681212</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
387	ICTRP WHO. Phase 3 Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer. NCT01057810 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01057810">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01057810</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
388	ICTRP WHO. MSB0010445 and Stereotactic Body Radiation Therapy in Advanced Melanoma. NCT01973608 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01973608">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01973608</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
389	ICTRP WHO. A Phase II combination study of ONO-4538. JPRN-JapicCTI-152869 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152869">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152869</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
390	ICTRP WHO. AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL OF NIVOLUMAB, OR NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB, VERSUS PLATINUM DOUBLET CHEMOTHERAPY IN SUBJECTS WITH CHEMOTHERAPY-NAÏVE STAGE IV OR RECURRENT NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). PER-049-15 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-15">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
391	ICTRP WHO. MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma. NCT00089076 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089076">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089076</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
392	ICTRP WHO. MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT00094653 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094653">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094653</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
393	ICTRP WHO. Study to Compare the Effect of Ipilimumab Retreatment With That of Chemotherapy in Advanced Melanoma. NCT01709162 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01709162">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01709162</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
394	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of Nivolumab and Ipilimumab. JPRN-JapicCTI-153037 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153037">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153037</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
395	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Efficacy in Subjects with Esophageal Cancer Treated with Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin. EUCTR2016-001514-20-CZ [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
396	ICTRP WHO. CheckMate 816: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 816. JPRN-JapicCTI-173653 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173653">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173653</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
397	ICTRP WHO. Drug-Drug Interaction - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine. NCT00796991 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00796991">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00796991</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

398	ICTRP WHO. Ipilimumab +/- Vaccine Therapy in Treating Patients With Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Pancreatic Cancer. NCT00836407 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00836407">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00836407</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
399	ICTRP WHO. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF NIVOLUMAB, NIVOLUMAB IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB, OR PLACEBO AS MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH EXTENSIVE-STAGE DISEASE SMALL CELL LUNG CANCER (ED-SCLC) AFTER COMPLETION OF PLATINUM-BASED FIRST LINE CHEMOTHERAPY. PER-060-15 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=060-15">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=060-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
400	ICTRP WHO. Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00324155 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00324155">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00324155</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
401	ICTRP WHO. Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer. NCT00861614 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00861614">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00861614</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
402	ICTRP WHO. Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00790010 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00790010">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00790010</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
403	ICTRP WHO. Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00871481 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00871481">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00871481</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
404	ICTRP WHO. Safety and Efficacy Trial of Ipilimumab Versus Pemetrexed in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. NCT01471197 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471197">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471197</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
405	ICTRP WHO. An Efficacy Study in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Comparing Ipilimumab Versus Standard of Care Immediately Following First Line Chemotherapy. NCT01585987 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585987">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585987</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
406	ICTRP WHO. Comparison of Ipilimumab Manufactured by 2 Different Processes in Participants With Advanced Melanoma. NCT00920907 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00920907">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00920907</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
407	ICTRP WHO. Japanese Study of Ipilimumab Administered in Combination With Paclitaxel/Carboplatin in Patients With Nonsmall-cell Lung Cancer. NCT01165216 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165216">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165216</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
408	ICTRP WHO. Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma. NCT00636168 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00636168">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00636168</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
409	ICTRP WHO. Ipilimumab + Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer. NCT01377389 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01377389">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01377389</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
410	ICTRP WHO. Ph I Ipilimumab Vemurafenib Combo in Patients With v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF). NCT01400451 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01400451">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01400451</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
411	ICTRP WHO. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. EUCTR2016-004614-10-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	search/search?query=eudract_number:2016-004614-10. Aufgerufen am: 03.01.2018.	
412	ICTRP WHO. Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. EUCTR2016-004364-20-HU [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
413	ICTRP WHO. Phase II Safety Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma. NCT01673854 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01673854">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01673854</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
414	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Advanced Melanoma Patients. NCT01990859 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01990859">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01990859</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
415	ICTRP WHO. A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye).. EUCTR2015-003153-18-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
416	ICTRP WHO. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Standard of Care in Subjects with Previously Untreated and Advanced (unresectable or metastatic) non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. EUCTR2016-000706-12-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000706-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
417	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of ONO-4538. JPRN-JapicCTI-173752 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173752">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173752</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
418	ICTRP WHO. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01024231">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
419	ICTRP WHO. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01176474">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
420	ICTRP WHO. IPINIVO - A Pharmacodynamics study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours'. ACTRN12617001059358 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001059358.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001059358.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
421	ICTRP WHO. Phase 3 Trial in Subjects with Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab versus 10 mg/kg Ipilimumab. EUCTR2011-004029-28-DE [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004029-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004029-28</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
422	ICTRP WHO. A phase 3 study of nivolumab combined with Ipilimumab. JPRN-JapicCTI-152852 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152852">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152852</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
423	ICTRP WHO. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy of Ipilimumab vs Placebo in Asymptomatic or Minimally	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Symptomatic Patients with Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration Resistant Prostate Cancer. RBR-5qcvv9 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5qcvv9/">http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5qcvv9/</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
424	ICTRP WHO. RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF IPILIMUMAB PLUS ETOPOSIDE/PLATINUM VERSUS ETOPOSIDE/PLATINUM IN SUBJECTS WITH NEWLY DIAGNOSED EXTENSIVE-STAGE DISEASE SMALL CELL LUNG CANCER (ED-SCLC). PER-033-12 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=033-12">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=033-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
425	ICTRP WHO. A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY OF ADJUVANT NIVOLUMAB VERSUS PLACEBO IN SUBJECTS WITH HIGH RISK INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA.. PER-006-16 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=006-16">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=006-16</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
426	ICTRP WHO. NA. PER-048-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=048-10">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=048-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
427	ICTRP WHO. RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF IPILIMUMAB IN ADDITION TO PACLITAXEL AND CARBOPLATIN VERSUS PLACEBO IN ADDITION TO PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN SUBJECTS WITH STAGE IV/RECURRENT NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC).. PER-050-11 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=050-11">http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=050-11</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
428	ICTRP WHO. IPI Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma. NCT01409174 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01409174">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01409174</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
429	ICTRP WHO. Ipilimumab in Combination With Androgen Suppression Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. NCT01498978 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498978">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498978</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
430	ICTRP WHO. Ipilimumab and Sargramostim in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. NCT00064129 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00064129">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00064129</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
431	ICTRP WHO. Immunogenicity and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Ipilimumab for Melanoma. NCT00972933 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00972933">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00972933</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
432	ICTRP WHO. Hormone Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer. NCT00170157 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00170157">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00170157</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
433	ICTRP WHO. CD19 Chimeric Receptor Expressing T Lymphocytes In B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma, ALL & CLL. NCT00586391 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586391">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586391</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
434	ICTRP WHO. Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity. NCT01323517 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323517">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01323517</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
435	ICTRP WHO. Pilot Ipilimumab in Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy. NCT01449279 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449279">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

436	ICTRP WHO. Ipilimumab With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma. NCT01676649 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01676649">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01676649</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
437	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01134614 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01134614">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01134614</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
438	ICTRP WHO. Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT01274338 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01274338">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01274338</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
439	ICTRP WHO. Trial in Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) Subjects Comparing Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Therapy to Etoposide and Platinum Therapy Alone. NCT01450761 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01450761">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01450761</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
440	ICTRP WHO. Tissue and Blood Biomarkers From Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Treated With Ipilimumab With or Without Sargramostim. NCT01489423 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01489423">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01489423</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
441	ICTRP WHO. Phase 3 Trial in Squamous Non Small Cell Lung Cancer Subjects Comparing Ipilimumab Versus Placebo in Addition to Paclitaxel and Carboplatin. NCT01285609 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01285609">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01285609</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
442	ICTRP WHO. Phase I Study of Ipilimumab (Anti-CTLA-4) in Children and Adolescents With Treatment-Resistant Cancer. NCT01445379 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445379">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445379</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
443	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). NCT01454102 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454102">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454102</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
444	ICTRP WHO. Nivolumab (BMS-936558; MDX-1106) in Combination With Sunitinib, Pazopanib, or Ipilimumab in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) (CheckMate 016). NCT01472081 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01472081">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01472081</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
445	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01708941 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01708941">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01708941</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
446	ICTRP WHO. A Study of an Anti-KIR Antibody Lirilumab in Combination With an Anti-PD1 Antibody Nivolumab and Nivolumab Plus an Anti-CTLA-4 Ipilimumab Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT01714739 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01714739">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01714739</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
447	ICTRP WHO. Yervoy With Sylatron Unresectable Stage 3 or 4 Melanoma. NCT01496807 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496807">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496807</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
448	ICTRP WHO. First-Line Gemcitabine, Cisplatin + Ipilimumab for Metastatic Urothelial Carcinoma. NCT01524991 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01524991">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01524991</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
449	ICTRP WHO. Ipilimumab and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Pancreatic Cancer That Cannot Be	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Removed by Surgery. NCT01473940 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01473940">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01473940</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
450	ICTRP WHO. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585194">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
451	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab, With or Without Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients With Multiple Myeloma. NCT01592370 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01592370">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01592370</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
452	ICTRP WHO. Phase II Study of Ipilimumab Monotherapy in Recurrent Platinum-sensitive Ovarian Cancer. NCT01611558 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01611558">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01611558</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
453	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With INCB024360 or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01604889 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01604889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01604889</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
454	ICTRP WHO. Neoadjuvant Combination Therapy With Ipilimumab and HighDose IFN-a2b for Melanoma. NCT01608594 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01608594">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01608594</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
455	ICTRP WHO. Dasatinib and Ipilimumab in Treating Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors or Other Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. NCT01643278 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01643278">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01643278</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
456	ICTRP WHO. Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma. NCT01703507 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703507">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703507</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
457	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. NCT01740297 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01740297">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01740297</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
458	ICTRP WHO. Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia. NCT01757639 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757639">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757639</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
459	ICTRP WHO. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01621490">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
460	ICTRP WHO. Combining Ipilimumab With Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Progressive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. NCT01688492 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688492">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688492</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
461	ICTRP WHO. An Immuno-therapy Study to Evaluate the Effectiveness, Safety and Tolerability of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Agents in Patients With Advanced Liver Cancer. NCT01658878 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01658878">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01658878</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
462	ICTRP WHO. Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Human Papilloma Virus-Related Cervical Cancer. NCT01693783 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693783">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693783</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
463	ICTRP WHO. Chemoradiation Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Stages IB2-IIB or IIIB-IVA Cervical Cancer. NCT01711515 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01711515">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01711515</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
464	ICTRP WHO. Ipilimumab and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma. NCT01729806 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01729806">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01729806</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
465	ICTRP WHO. Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma. NCT01689974 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01689974">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01689974</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
466	ICTRP WHO. Ipilimumab and Imatinib Mesylate in Advanced Cancer. NCT01738139 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01738139">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01738139</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
467	ICTRP WHO. Ipilimumab With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Melanoma Mets Pts. NCT01701674 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01701674">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01701674</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
468	ICTRP WHO. Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT01767454 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01767454">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01767454</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
469	ICTRP WHO. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. NCT01769222 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769222">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769222</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
470	ICTRP WHO. A Randomized Phase 2 Trial of Combining Sipuleucel-T With Immediate vs. Delayed CTLA-4 Blockade for Prostate Cancer. NCT01804465 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01804465">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01804465</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
471	ICTRP WHO. Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. NCT01789827 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01789827">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01789827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
472	ICTRP WHO. Evaluation of Circulating T Cells and Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) During / After Pre-Surgery Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT01820754 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01820754">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01820754</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
473	ICTRP WHO. Ipilimumab and Lenalidomide in Advanced Cancer. NCT01750983 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750983">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01750983</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
474	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01783938">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
475	ICTRP WHO. Ipilimumab or Nivolumab in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies After Donor Stem Cell Transplant. NCT01822509 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822509">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822509</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
476	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab by Itself or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT01928394 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01928394">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01928394</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
477	ICTRP WHO. Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01827111 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01827111">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01827111</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
478	ICTRP WHO. Sipuleucel-T and Ipilimumab for Advanced Prostate Cancer. NCT01832870 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01832870">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01832870</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

479	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). NCT01840579 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01840579">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01840579</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
480	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01927419">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
481	ICTRP WHO. A Phase Ib Trial of Concurrent Cetuximab (ERBITUX®) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) With Ipilimumab (YERVOY®) in Locally Advanced Head and Neck Cancer. NCT01860430 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01860430">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01860430</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
482	ICTRP WHO. A Phase 2, Multicenter Study of FOLFIRINOX Followed by Ipilimumab With Allogenic GM-CSF Transfected Pancreatic Tumor Vaccine in the Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer. NCT01896869 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896869">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896869</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
483	ICTRP WHO. A Study of the Effectiveness and Safety of Nivolumab Compared to Bevacizumab and of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Glioblastoma Patients. NCT02017717 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02017717">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02017717</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
484	ICTRP WHO. Gene-Modified T Cells, Vaccine Therapy, and Ipilimumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Malignancies. NCT02070406 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02070406">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02070406</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
485	ICTRP WHO. Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4. NCT02027935 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02027935">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02027935</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
486	ICTRP WHO. Small Cell Lung Carcinoma Trial With Nivolumab and Ipilimumab in Limited Disease. NCT02046733 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02046733">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02046733</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
487	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01950390 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01950390">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01950390</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
488	ICTRP WHO. Combining Ipilimumab, Degarelix, and Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer or Ipilimumab and Degarelix in Men With Biochemically Recurrent Castration Sensitive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. NCT02020070 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020070">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020070</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
489	ICTRP WHO. Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). NCT02089685 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02089685">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02089685</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
490	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02186249">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
491	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896999">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896999</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

492	ICTRP WHO. Study of the Drug Ipilimumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. NCT01913691 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913691">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913691</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
493	ICTRP WHO. Phase I of Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor Panobinostat With Ipilimumab With Unresectable III/IV Melanoma. NCT02032810 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02032810">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02032810</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
494	ICTRP WHO. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). NCT02039674 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039674">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039674</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
495	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. NCT02060188 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060188">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060188</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
496	ICTRP WHO. Stereotactic Radiation Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT02107755 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02107755">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02107755</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
497	ICTRP WHO. Adoptive Therapy Using Antigen-Specific CD4 T-Cells. NCT02210104 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210104">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210104</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
498	ICTRP WHO. Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). NCT02210117 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210117">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210117</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
499	ICTRP WHO. Lenalidomide and Ipilimumab Post Allo or Auto Stem Cell Transplantation (SCT). NCT01919619 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01919619">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01919619</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
500	ICTRP WHO. Ipilimumab, Cetuximab, and Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage III-IVB Head and Neck Cancer. NCT01935921 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01935921">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01935921</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
501	ICTRP WHO. High-Dose Aldesleukin and Ipilimumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. NCT02203604 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203604">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203604</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
502	ICTRP WHO. Ipilimumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Advanced Solid Tumors. NCT02239900 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02239900">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02239900</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
503	ICTRP WHO. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224781">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
504	ICTRP WHO. Study Comparing TIL to Standard Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02278887 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278887">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278887</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
505	ICTRP WHO. Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02117362 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117362">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117362</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
506	ICTRP WHO. Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. NCT02154490 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
507	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940809">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
508	ICTRP WHO. Phase II Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT01970527 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970527">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970527</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
509	ICTRP WHO. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259231">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
510	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339571">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
511	ICTRP WHO. LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. NCT01986426 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986426">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01986426</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
512	ICTRP WHO. Clinical Evaluation of Yervoy in Combination With Adoptive T Cell Transfer for Metastatic Melanoma Patients. NCT01988077 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988077">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988077</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
513	ICTRP WHO. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02158520 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158520">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158520</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
514	ICTRP WHO. Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies Versus Observation. NCT02196961 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196961">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196961</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
515	ICTRP WHO. An Open-Label Phase II Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With 5-azacytidine (Vidaza) or Nivolumab With Ipilimumab in Combination With 5-azacytidine for the Treatment of Patients With Refractory/ Relapsed Acute Myeloid Leukemia and Newly Diagnosed Older AML (>65 Years) Patients. NCT02397720 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397720">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397720</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
516	ICTRP WHO. Ipilimumab 60-month Pharmacovigilance Protocol for Advanced Melanoma Patients Who Are Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Positive in Taiwan. NCT02402699 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02402699">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02402699</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
517	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304458">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
518	ICTRP WHO. Melanoma IntraTumoral Cavatak + Ipilimumab. NCT02307149 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307149">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307149</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
519	ICTRP WHO. Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT01998126 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998126">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998126</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
520	ICTRP WHO. Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery. NCT02097732 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097732">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097732</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
521	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02320058">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
522	ICTRP WHO. Evaluate the Mediators of Sensitivity and Resistance to Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced NSCLCs. NCT02350764 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350764">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350764</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
523	ICTRP WHO. A Phase I/II Study of Intratumoral Injection of SD-101. NCT02254772 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254772">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254772</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
524	ICTRP WHO. A Study of Combination Treatment With HF10 and Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02272855 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02272855">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02272855</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
525	ICTRP WHO. T-Cell Responses to Neoantigens Post Treatment With Ipilimumab in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NCT02113657 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113657">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113657</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
526	ICTRP WHO. Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma. NCT02115243 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02115243">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02115243</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
527	ICTRP WHO. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Atezolizumab in Combination With Other Immune-Modulating Therapies in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT02174172 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02174172">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02174172</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
528	ICTRP WHO. Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. NCT02200562 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200562">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200562</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
529	ICTRP WHO. Trial of SBRT With Concurrent Ipilimumab in Metastatic Melanoma. NCT02406183 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02406183">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02406183</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
530	ICTRP WHO. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437279">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
531	ICTRP WHO. A Phase I/II Trial to Evaluate a Peptide Vaccine Plus Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT02385669 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02385669">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02385669</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
532	ICTRP WHO. A Study of Varlilumab (Anti-CD27) and Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT02413827 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413827">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413827</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
533	ICTRP WHO. Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). NCT02231749 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02231749">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02231749</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
534	ICTRP WHO. Neoadjuvant Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Resectable NSCLC. NCT02259621 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259621">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259621</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
535	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. NCT02488759 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488759">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488759</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
536	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Placebo in Patients With Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) After	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Completion of Platinum-based Chemotherapy. NCT02538666 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02538666">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02538666</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
537	ICTRP WHO. Ipilimumab and/or Nivolumab in Combination With Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma or Gliosarcoma. NCT02311920 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02311920">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02311920</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
538	ICTRP WHO. Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Uterine Leiomyosarcoma. NCT02428192 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02428192">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02428192</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
539	ICTRP WHO. Entinostat, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery or Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. NCT02453620 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453620">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453620</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
540	ICTRP WHO. Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. NCT02496208 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02496208">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02496208</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
541	ICTRP WHO. Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma. NCT02275416 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275416">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275416</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
542	ICTRP WHO. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Ipilimumab in Refractory Cancer. NCT02381314 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02381314">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02381314</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
543	ICTRP WHO. High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT02506153 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506153">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506153</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
544	ICTRP WHO. A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors. NCT02516527 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02516527">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02516527</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
545	ICTRP WHO. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02553642">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
546	ICTRP WHO. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599402">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
547	ICTRP WHO. Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Stage IV Melanoma. NCT02403778 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02403778">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02403778</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
548	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT02408861 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02408861">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02408861</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
549	ICTRP WHO. PAN-EU Utilization, Effectiveness and Safety of Ipilimumab Administered in EAP Patients With Advanced Melanoma. NCT02492815 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02492815">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02492815</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

550	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02500797 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500797">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500797</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A7, Datenquelle nicht erfüllt
551	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab With 5-azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS). NCT02530463 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02530463">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02530463</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
552	ICTRP WHO. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621515">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
553	ICTRP WHO. Neoadjuvant PROSTVAC-VF With or Without Ipilimumab for Prostate Cancer. NCT02506114 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506114">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506114</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
554	ICTRP WHO. Biomarker-Driven Therapy With Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Expressing AR-V7. NCT02601014 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601014">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601014</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
555	ICTRP WHO. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631447">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
556	ICTRP WHO. Check Point Inhibition After Autologous Stem Cell Transplantation in Patients at High Risk of Post Transplant Recurrence. NCT02681302 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681302">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681302</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
557	ICTRP WHO. A Study of BBI608 Administered in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Cancers. NCT02467361 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02467361">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02467361</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
558	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy, Compared to Platinum Doublet Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02477826 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477826">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477826</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
559	ICTRP WHO. Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. NCT02678572 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678572">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678572</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
560	ICTRP WHO. TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. NCT02693535 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
561	ICTRP WHO. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
562	ICTRP WHO. Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT02668770 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02668770">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02668770</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
563	ICTRP WHO. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731729">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
564	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to the Standard of Care (Extreme Study Regimen) as First Line	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Treatment in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. NCT02741570 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741570">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741570</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
565	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. NCT02498600 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498600">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02498600</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
566	ICTRP WHO. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
567	ICTRP WHO. Trial of Nivolumab With Radiation or Nivolumab and Ipilimumab With Radiation for the Treatment of Intracranial Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02696993 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02696993">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02696993</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
568	ICTRP WHO. Study of Autoimmune Disease Complications Following Ipilimumab Treatment Among Melanoma Patients With Underlying Autoimmune Diseases. NCT02739386 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739386">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739386</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
569	ICTRP WHO. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523313">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523313</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
570	ICTRP WHO. A Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy Naïve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine. NCT02545075 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02545075">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02545075</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
571	ICTRP WHO. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736123">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
572	ICTRP WHO. Lung-MAP: Nivolumab With or Without Ipilimumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers. NCT02785952 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02785952">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02785952</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
573	ICTRP WHO. Phase II Study of Pembrolizumab and Ipilimumab Following Initial Anti-PD1/L1 Antibody (Formerly IRB15-1788). NCT02743819 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743819</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
574	ICTRP WHO. A Study of Pre-Operative Treatment With Cryoablation and Immune Therapy in Early Stage Breast Cancer. NCT02833233 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02833233">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02833233</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
575	ICTRP WHO. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763761">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763761</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
576	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Versus Nivolumab in Combination With Ipilimumab Placebo in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. NCT02823574 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823574">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823574</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
577	ICTRP WHO. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02644967 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02644967">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02644967</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

578	ICTRP WHO. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656706">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
579	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation, T790M Negative NSCLC Who Have Failed 1L EGFR TKI Therapy. NCT02864251 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864251">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864251</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
580	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study for Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab to Treat Advanced Cancers. NCT02869789 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869789">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869789</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
581	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread.. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658890">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
582	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Ipilimumab (Part 1); Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy vs. Chemotherapy Alone (Part 2) as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02659059 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659059">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659059</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
583	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients. NCT02899299 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02899299">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02899299</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
584	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab for the Treatment of Rare Cancers. NCT02923934 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02923934">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02923934</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
585	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834013">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834013</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
586	ICTRP WHO. Single Agent and Combined Inhibition After Allogeneic Stem Cell Transplant. NCT02846376 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02846376">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02846376</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
587	ICTRP WHO. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935790">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
588	ICTRP WHO. A BIOMarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer. NCT02960906 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02960906">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02960906</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
589	ICTRP WHO. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905266">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
590	ICTRP WHO. Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma. NCT02917772 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02917772">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02917772</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
591	ICTRP WHO. A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (DynaMO). NCT02703623 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02703623">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02703623</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

592	ICTRP WHO. Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Plus Ipilimumab, for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Patients. NCT02716272 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716272">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716272</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
593	ICTRP WHO. Ipilimumab and Decitabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia. NCT02890329 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02890329">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02890329</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
594	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02939300">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
595	ICTRP WHO. Yervoy® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma. NCT02717364 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02717364">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02717364</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
596	ICTRP WHO. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723006">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
597	ICTRP WHO. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02968303">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02968303</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
598	ICTRP WHO. A Phase II of Nivolumab Plus Ipilimumab in Non-resectable Sarcoma and Endometrial Carcinoma. NCT02982486 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982486">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982486</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
599	ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Safety of Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer. NCT02982954 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982954">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02982954</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
600	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Preliminary Safety and Efficacy of Nivolumab Plus Ipilimumab in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NCT02985957 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02985957">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02985957</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
601	ICTRP WHO. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941744">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
602	ICTRP WHO. Immunization Strategy With Intra-tumoral Injections of Pexa-Vec With Ipilimumab in Metastatic / Advanced Solid Tumors.. NCT02977156 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977156">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977156</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
603	ICTRP WHO. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02970981">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
604	ICTRP WHO. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977052">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
605	ICTRP WHO. An Exploratory Study of the Effects of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Treatment-Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03001882 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001882">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001882</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
606	ICTRP WHO. PROCLAIM-CX-072: A Trial to Find Safe and Active Doses of an Investigational Drug CX-072 for Patients With Solid Tumors or Lymphomas. NCT03013491 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03013491">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03013491</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

607	ICTRP WHO. ImmunoModulation by the Combination of Ipilimumab and Nivolumab Neoadjuvant to Surgery In Advanced or Recurrent Head and Neck Carcinoma. NCT03003637 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003637">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003637</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
608	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-Therapy Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma. NCT03029780 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029780">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029780</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
609	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Experimental Medication BMS-986178 by Itself or in Combination With Nivolumab and/or Ipilimumab in Patients With Solid Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02737475 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02737475">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02737475</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
610	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Test Combination Treatments in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02750514 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02750514">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02750514</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
611	ICTRP WHO. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978443">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
612	ICTRP WHO. A Study to Test Combination Treatments in People With Advanced Renal Cell Carcinoma. NCT02996110 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02996110">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02996110</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
613	ICTRP WHO. Ipilimumab for Head and Neck Cancer Patients. NCT02812524 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02812524">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02812524</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
614	ICTRP WHO. Yervoy Pregnancy Surveillance Study. NCT02854488 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02854488">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02854488</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
615	ICTRP WHO. A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02998528 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02998528">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02998528</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
616	ICTRP WHO. Nivolumab, Ipilimumab and COX2-inhibition in Early Stage Colon Cancer: an Unbiased Approach for Signals of Sensitivity. NCT03026140 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026140">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026140</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
617	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. NCT03048474 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048474">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048474</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
618	ICTRP WHO. Trial of SBRT in Combination With Nivolumab/Ipilimumab in RCC / Kidney Cancer Patients. NCT03065179 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03065179">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03065179</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
619	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Verses Nivolumab and Ipilimumab Combination in EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. NCT03091491 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03091491">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03091491</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
620	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin or Ipilimumab for Patients With Advanced Unresectable Biliary Tract Cancer. NCT03101566 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101566">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101566</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
621	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. NCT03070392 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070392">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070392</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
622	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
623	ICTRP WHO. A Study of Rovalpituzumab Tesirine Administered in Combination With Nivolumab and With or Without Ipilimumab for Adults With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03026166 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026166">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026166</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
624	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033576">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
625	ICTRP WHO. Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia. NCT02879695 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879695">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879695</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
626	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV HER2 Negative Inflammatory Breast Cancer. NCT02892734 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02892734">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02892734</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
627	ICTRP WHO. Ipilimumab + Nivolumab w/Thoracic Radiotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03043599 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043599">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043599</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
628	ICTRP WHO. A Safety Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. NCT03048136 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048136">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048136</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
629	ICTRP WHO. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
630	ICTRP WHO. A Study to Test Combination Treatments in Patients With Advanced Gastric Cancer. NCT02935634 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935634">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935634</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
631	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Pediatric Patients With High Grade Primary CNS Malignancies. NCT03130959 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130959">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130959</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
632	ICTRP WHO. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165422">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165422</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
633	ICTRP WHO. Investigator-Initiated Trial of Combined Ipilimumab, Nivolumab and Stereotactic Radiation in Patients With Metastatic Clear-Cell RCC (ccRCC) Who Have Failed Treatment With Single-Agent Nivolumab. NCT03149159 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03149159">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03149159</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
634	ICTRP WHO. A Study of Combination With TBI-1401(HF10) and Ipilimumab in Japanese Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03153085 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03153085">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03153085</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
635	ICTRP WHO. Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma. NCT02990611 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02990611">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02990611</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
636	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab or Standard of Care Chemotherapy Compared to the Standard of Care Chemotherapy Alone in Treatment of Patients With Untreated Inoperable or	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Metastatic Urothelial Cancer. NCT03036098 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03036098">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03036098</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
637	ICTRP WHO. Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. NCT03071406 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03071406">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03071406</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
638	ICTRP WHO. Phase 2 Trial of Ipilimumab and Nivolumab in Nasopharyngeal Carcinoma. NCT03097939 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03097939">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03097939</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
639	ICTRP WHO. Radiation and Immune Checkpoints Blockade in Metastatic NSCLC (BMS # CA209-632). NCT03168464 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03168464">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03168464</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
640	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Salivary Gland Cancer. NCT03172624 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03172624">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03172624</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
641	ICTRP WHO. Nivolumab or Nivolumab/Ipilimumab Prior to Chemoradiation Plus Nivolumab With II/III Gastro/Esophageal Cancer. NCT03044613 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044613">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044613</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
642	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab Treatment in Prostate Cancer With an Immunogenic Signature. NCT03061539 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061539">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061539</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
643	ICTRP WHO. Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602). NCT03177239 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03177239">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03177239</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
644	ICTRP WHO. Study of CRS-207, Nivolumab, and Ipilimumab With or Without GVAX Pancreas Vaccine (With Cy) in Patients With Pancreatic Cancer. NCT03190265 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03190265">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03190265</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
645	ICTRP WHO. Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab. NCT03098160 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03098160">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03098160</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
646	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in MSS and MSI High Colorectal and Pancreatic Cancer. NCT03104439 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03104439">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03104439</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
647	ICTRP WHO. Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT03068624 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068624">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068624</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
648	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib or Nivolumab and Ipilimumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. NCT03141177 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03141177">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03141177</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
649	ICTRP WHO. First-In-Human Study of Monoclonal Antibody BMS-986218 by Itself and in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03110107 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03110107">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03110107</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
650	ICTRP WHO. Study of Front Line Therapy With Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. NCT03117309 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03117309">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03117309</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
651	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Chinese Subjects With Previously Treated Advanced or Recurrent Solid	A2, Intervention nicht erfüllt

	Tumors. NCT03195478 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03195478">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03195478</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
652	ICTRP WHO. Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Followed by Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NCT03203304 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203304">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203304</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
653	ICTRP WHO. Study Of Induction Checkpoint Blockade For Untreated Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancers Amenable For Surgical Resection. NCT03158129 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158129">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158129</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
654	ICTRP WHO. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161756">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
655	ICTRP WHO. Study of Optimized Management of Nivolumab Based on Response in Patients With Advanced RCC (OMNIVORE Study). NCT03203473 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203473">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203473</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
656	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC. NCT03215706 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215706">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215706</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
657	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122522">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
658	ICTRP WHO. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126461">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
659	ICTRP WHO. Nivolumab, Ipilimumab, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IVA-B Head and Neck Cancer. NCT03162731 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162731">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162731</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
660	ICTRP WHO. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241173">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241173</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
661	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Classical Kaposi Sarcoma (CKS). NCT03219671 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219671">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219671</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
662	ICTRP WHO. Study Evaluating Nivolumab (Anti-PD-1 Antibody) Alone Versus Nivolumab Plus Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in Patients With Resectable and Potentially Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) (CA209-956). NCT03222076 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03222076">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03222076</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
663	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Ipilimumab in Thyroid Cancer. NCT03246958 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246958">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246958</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
664	ICTRP WHO. A Dose Escalation and Combination Immunotherapy Study to Evaluate BMS-986226 Alone or in Combination With Nivolumab or Ipilimumab in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03251924 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251924">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251924</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
665	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241186">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

666	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Renal Medullary Carcinoma. NCT03274258 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03274258">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03274258</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
667	ICTRP WHO. Trabectedin, Ipilimumab and Nivolumab as First Line Treatment for Advanced Soft Tissue Sarcoma. NCT03138161 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138161">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138161</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
668	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Recurrent Major or Minor Salivary Gland Cancer. NCT03146650 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03146650">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03146650</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
669	ICTRP WHO. Evaluate Concurrent Or Sequential Ipilimumab, Nivolumab, and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03223155 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03223155">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03223155</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
670	ICTRP WHO. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03225365">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03225365</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
671	ICTRP WHO. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165409">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
672	ICTRP WHO. A Safety Study of Lirilumab in Combination With Nivolumab or in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. NCT03203876 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203876">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03203876</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
673	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. NCT03297593 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297593">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297593</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
674	ICTRP WHO. Nivolumab Combined With Ipilimumab for Patients With Advanced Rare Genitourinary Tumors. NCT03333616 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333616">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333616</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
675	ICTRP WHO. Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Transitional Cell Carcinoma. NCT03219775 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219775">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219775</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
676	ICTRP WHO. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03220009">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
677	ICTRP WHO. Study of Lenalidomide/Dexamethasone With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. NCT03283046 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283046">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283046</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
678	ICTRP WHO. Unresectable Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03285321 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285321">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285321</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
679	ICTRP WHO. Intra-tumoral Ipilimumab Plus Intravenous Nivolumab Following the Resection of Recurrent Glioblastoma. NCT03233152 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03233152">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03233152</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
680	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Anti-PD-1-axis Therapy-resistant Advanced Non-small Cell Lung Cancer.. NCT03262779 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262779">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262779</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

681	ICTRP WHO. A Study of Epcadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03347123">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03347123</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
682	ICTRP WHO. VX15/2503 and Immunotherapy in Resectable Pancreatic and Colorectal Cancer. NCT03373188 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373188">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373188</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
683	ICTRP WHO. A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients with Unresectable Stage III and IV Melanoma. ACTRN12617000772347 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000772347.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000772347.aspx</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
684	ICTRP WHO. Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). NCT03297606 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297606">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297606</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
685	ICTRP WHO. Nivolumab/Ipilimumab-Primed Immunotransplant for DLBCL. NCT03305445 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03305445">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03305445</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
686	ICTRP WHO. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03235245">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
687	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Chemotherapy, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Advanced EGFR-Mutant or ALK-Rearranged NSCLC. NCT03256136 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03256136">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03256136</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
688	ICTRP WHO. Study of Neoadjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Surgically Resectable Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma and Dedifferentiated Liposarcoma. NCT03307616 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307616">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307616</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
689	ICTRP WHO. Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma. NCT03313323 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03313323">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03313323</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
690	ICTRP WHO. Combination of Nivolumab and Ipilimumab in Breast, Ovarian and Gastric Cancer Patients. NCT03342417 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342417">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342417</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
691	ICTRP WHO. RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab.. EUCTR2017-002442-72-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
692	ICTRP WHO. Study of Binimetinib + Nivolumab Plus or Minus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation. NCT03271047 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03271047">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03271047</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
693	ICTRP WHO. Glematumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
694	ICTRP WHO. TIL Therapy in Combination With Checkpoint Inhibitors for Metastatic Ovarian Cancer. NCT03287674 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287674">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287674</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
695	ICTRP WHO. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03293784">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

696	ICTRP WHO. Rollover Study of SV-BR-1-GM in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. NCT03328026 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03328026">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03328026</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
697	ICTRP WHO. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect through STereotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors. NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03354962">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
698	ICTRP WHO. Randomised phase III study testing nivolumab and ipilimumab versus a carboplatin based doublet in first line treatment of PS 2 or elderly (more than 70 years old) patients with advanced non-small cell lung cancer. EUCTR2017-002842-60-FR [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002842-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002842-60</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
699	ICTRP WHO. Adoptive Cell Therapy Across Cancer Diagnoses. NCT03296137 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03296137">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03296137</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
700	ICTRP WHO. Radiation Therapy With Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma. NCT03297463 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297463">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297463</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
701	ICTRP WHO. Study of Adverse Renal Effects of Immune Checkpoints Inhibitors. NCT03316417 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316417">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316417</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
702	ICTRP WHO. An Adaptive Study to Match Patients With Solid Tumors to Various Immunotherapy Combinations Based Upon a Broad Biomarker Assessment. NCT03335540 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03335540">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03335540</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
703	ICTRP WHO. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy: The ABC-X Study. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340129">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
704	ICTRP WHO. Interest of iRECIST Evaluation for DCR for Evaluation of Patients With Deficient MMR and /or MSI Metastatic Colorectal Cancer Treated With Nivolumab and Ipilimumab. NCT03350126 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03350126">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03350126</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
705	ICTRP WHO. BrUOG 354 Nivolumab +/- Ipilimumab for Ovarian and Extra-renal Clear Cell Carcinomas. NCT03355976 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03355976">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03355976</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
706	ICTRP WHO. Nivolumab, Ipilimumab, and Short-course Radiotherapy in Adults With Newly Diagnosed, MGMT Unmethylated Glioblastoma. NCT03367715 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367715">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367715</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
707	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatm. 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
708	EU Clinical Trials Register. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with. 2010-019356-50 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
709	EU Clinical Trials Register. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus pl. 2007-001974-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
710	EU Clinical Trials Register. A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High. 2011-004257-29 [Internet].	A2, Intervention nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
711	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
712	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Pa. 2005-002051-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
713	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab. 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
714	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab C. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
715	EU Clinical Trials Register. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs. 2011-004029-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
716	EU Clinical Trials Register. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or. 2005-002126-64 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
717	EU Clinical Trials Register. Randomized, double-blind, placebo controlled phase II study comparing the safety o. 2005-002678-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
718	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment ver. 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
719	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Do. 2005-003265-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
720	EU Clinical Trials Register. Ensayo clÁnico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en mo. 2010-024415-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
721	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combinati. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
722	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients wit. 2005-006082-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
723	EU Clinical Trials Register. Uptake and biodistribution of 89Zirconium-labeled ipilimumab in ipilimumab treated. 2012-003616-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
724	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-0. 2004-005059-32 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	
725	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Pl. 2016-001941-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
726	EU Clinical Trials Register. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Mon. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
727	EU Clinical Trials Register. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexistin. 2009-016631-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
728	EU Clinical Trials Register. A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipil. 2012-004301-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
729	EU Clinical Trials Register. A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with. 2010-023058-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
730	EU Clinical Trials Register. A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Ef. 2016-001359-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
731	EU Clinical Trials Register. A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approac. 2014-004842-92 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
732	EU Clinical Trials Register. Phase IV ipilimumab in melanoma A National, Multicenter, Interventional Study in Patients. 2013-002408-15 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
733	EU Clinical Trials Register. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimoge. 2012-000307-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000307-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000307-32</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
734	EU Clinical Trials Register. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipi. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
735	EU Clinical Trials Register. Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of ch. 2013-005406-54 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

736	EU Clinical Trials Register. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
737	EU Clinical Trials Register. A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY A. 2013-001132-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
738	EU Clinical Trials Register. An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivoluma. 2015-003199-56 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
739	EU Clinical Trials Register. AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODYâ„¢ THERAPEUTIC,. 2013-001132-23 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
740	EU Clinical Trials Register. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipi. 2015-003199-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
741	EU Clinical Trials Register. Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofre. 2013-001132-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
742	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety a. 2015-003199-58 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
743	EU Clinical Trials Register. Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipil. 2013-001132-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
744	EU Clinical Trials Register. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus. 2015-003199-59 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
745	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokineti. 2013-001132-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
746	EU Clinical Trials Register. Enhancing malignant melanoma immunological engagement using sequential therapy with ipilimumab and electrochemotherapy. 2015-003199-60 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	search/search?query=eudract_number:2014-004420-22. Aufgerufen am: 03.01.2018.	
747	EU Clinical Trials Register. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U.... 2013-001132-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
748	EU Clinical Trials Register. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. 2015-003199-61 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
749	EU Clinical Trials Register. THE IPI " MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. 2013-001132-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
750	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies.. 2015-003199-62 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
751	EU Clinical Trials Register. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. 2013-001132-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
752	EU Clinical Trials Register. Etude des modulations du systÃ¨me immunitaire des patients atteints de mÃ©lanome et traitÃ©s par anticorps monoclonaux anti-PD1. Etude concernant les patients atteints de mÃ©lanome mÃ©tastatique. 2015-003199-63 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
753	EU Clinical Trials Register. Evaluation of cobimetinib + vemurafenib combination treatment in patients with brain metastasis BRAFV600 mutated cutaneous melanoma. 2013-001132-30 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
754	EU Clinical Trials Register. Phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of CT-011 administered intravenously to patients with metastatic melanoma. 2015-003199-64 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004501-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004501-24</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
755	EU Clinical Trials Register. A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron E.... 2013-001132-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	search/search?query=eudract_number:2014-002480-15. Aufgerufen am: 03.01.2018.	
756	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 0.... 2015-003199-65 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
757	EU Clinical Trials Register. A Randomised Phase II Study in Metastatic Melanoma to Evaluate the Efficacy of Adoptive Cellular Therapy with Tumour Infiltrating Lymphocytes (TIL) and Assessment of High versus Low Dose Interleukin-2. 2013-001132-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001071-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001071-20</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
758	EU Clinical Trials Register. MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. 2015-003199-66 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
759	EU Clinical Trials Register. Vaccination with autologous dendritic cells loaded with autologous tumor lysate or homogenate combined with immunomodulating radiotherapy and/or preleukapheresis IFN-alfa in patients with metastati.... 2013-001132-33 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001410-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001410-41</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
760	EU Clinical Trials Register. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. 2015-003199-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22</a> . Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
761	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma. 2015-003153-18 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
762	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIB/c/d or Stage IV Melanoma.. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
763	PharmNet.Bund. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
764	PharmNet.Bund. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-">http://www.pharmnet-</a>	A2, Intervention nicht erfüllt

	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	
765	PharmNet.Bund. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
766	PharmNet.Bund. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. 2015-000417-44 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
767	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
768	PharmNet.Bund. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma. 2012-000307-32 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
769	PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. 2012-004907-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
770	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 19-Mar-2013; Protocol Amendment Number 03 - Germany Specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013 Protocol Amendment Number 09 - Germany Specific, version 1.0, dated 15-Jul-2015. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
771	PharmNet.Bund. A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with Ipilimumab Therapy Protocol Amendment 01- Pharmacogenetics Blood Sample Amendment, site specific (version 1.0, dated 27-Aug-2012) Revised Protocol 01 incorporating protocol amendment 04. 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
772	PharmNet.Bund. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific. 2011-004029-28 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	
773	PharmNet.Bund. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
774	PharmNet.Bund. THE IPI - MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA:PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. 2010-021946-22 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
775	PharmNet.Bund. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1. 2009-016631-35 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
776	PharmNet.Bund. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group+ Protocol Amendment 10: Biomarker substudy version 3.0 dated 13-May-2015. 2007-001974-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
777	PharmNet.Bund. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol 09, incorporating Administrative Letter 01, 02, Amendments 01, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10 and 11 (version 10.0, dated 06-Dec-12)+ administrative letter 03 dated 31-Jan-12+ Protocol Amendment 02 - Country Specific to Germany. Version 1.0, Date 14-Apr-2006. + Protocol Amendment 03 - Country Specific to Germany. Version 1.0, Date 08-Sep-2006.. 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
778	PharmNet.Bund. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. Revised Protocol 07, incorporating Administrative Letters 05 & 06 and Amendment 10.. 2005-006082-14 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A4, Studientypen nicht erfüllt
779	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Revised Protocol 2, incorporating Amendments 2 and 7 - version 5.0, dated 28-Sep-07+ Protocol Amendment 01-Pharmacogenetics Blood Sample;+ Protocol Amendment 03-Pharmacogenomics Tissue Sample;+ Protocol Amendment 04-Pharmacogenomic Biomarker Sample.+ Amendment 5 Country Specific - Germany - version 1.0, dated 04-Apr-06+ Amendment 6 Country Specific - Germany - version 1.0, dated 11-Aug-06. 2005-003265-16 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-">http://www.pharmnet-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	
780	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Peptide Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2004-005059-32 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 03.01.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Da die eingeschlossene Studie CA184-178 eine einarmige Studie und keine RCT ist, erfolgt die Beschreibung des Studiendesigns und der –methodik nicht gemäß CONSORT, sondern gemäß TREND (Tabelle 4-68) [66]. Ebenso erfolgt die Darstellung des Patientenflusses in einem Flow-Chart gemäß TREND (Abbildung 10).

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-178 gemäß TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Titel und Zusammenfassung</b>		
1	Titel und Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> A Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to &lt; 18 years) with Previously Treated or Untreated Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Ipilimumab bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem nicht resezierbarem malignen Melanom der Stadien III oder IV. Zunächst war eine Dosierung von 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit einem Amendment wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt.</p> <p>Primäres Ziel der Studie war die Bestimmung der Überlebensrate nach einem Jahr und die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit, insbesondere die Häufigkeit</p>

		<p>des Auftretens schwerwiegender immunvermittelter unerwünschter Reaktionen vom Grad 3-5 (immune-mediated Adverse Reactions, imUR). Sekundäre Ziele waren die Bestimmung der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), des Progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS), der Besten Gesamtansprechrate (Best Overall Response Rate, BORR) sowie des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS). Primäre und sekundäre Ziele waren definiert für die Patienten mit der 3 mg/kg-Dosierung. Die Ergebnisse für die Patienten mit der 10 mg/kg-Dosierung wurden ergänzend erhoben. Weiterhin wurden exploratorisch die Pharmakokinetik, das immunogene Potenzial von Ipilimumab sowie die Expositions-Wirkungs-Beziehung anhand spezifischer Maßzahlen, Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte, serumlösliche Faktoren und die periphere T-Zell-Aktivierung als prädiktive oder pharmakodynamische Biomarker der klinischen Wirksamkeit oder Sicherheit von Ipilimumab in dieser Patientenpopulation untersucht.</p> <p>Die Studie wurde auf Empfehlung des Datenkontrollkomitees (Data Monitoring Committee, DMC) vorzeitig wegen Rekrutierungsproblemen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in der für die Studie relevanten Patientenpopulation und weiterer zur Verfügung stehender kompetitiver Therapien (z.B. Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-inhibierende Antikörper) beendet. Zu dem Zeitpunkt waren 14 Patienten eingeschlossen und 12 Patienten behandelt (4 Patienten mit 3 mg/kg, 8 Patienten mit 10 mg/kg).</p>
<b>Einleitung, Hintergrund</b>		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	<p><b>Hintergrund:</b></p> <p>Das Immunonkologikum Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers und damit den physiologischen Eliminierungsprozess von Krebszellen verstärkt. Vermittelt wird dies durch die therapeutische Blockade von CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen-4) auf aktivierten T-Lymphozyten. Hierdurch wird die eigentlich inhibitorische Signalvermittlung über CTLA-4 verhindert. So kann der Inaktivierung der gegen den Tumor gerichteten Lymphozyten entgegengewirkt werden. Darüber hinaus</p>

		<p>trägt auch die selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen durch Ipilimumab zur Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen bei.</p> <p>Die Tumorbekämpfung durch Ipilimumab erfolgt somit indirekt, indem der erworbene zelluläre immunologische Schutzmechanismus bei erfolgter Tumorantigenerkennung verstärkt wird und auf diese Weise die antitumorale Wirksamkeit verstärkt entfaltet werden kann. Therapeutischer Ansatzpunkt ist die Modulation eines entscheidenden Schlüssel moleküls der antitumoralen T-lymphozytären Immunantwort des Patienten.</p> <p>Ipilimumab ist zur Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms für erwachsene Patienten unabhängig vom Vorliegen bzw. der Art einer Vortherapie zugelassen. Mit Ipilimumab konnte eine Verlängerung des Überlebens bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erreicht werden.</p> <p><b>Rationale:</b></p> <p>Obgleich Melanome bei pädiatrischen Patienten sehr selten sind, konnte in epidemiologischen Studien ein Anstieg der Inzidenz in dieser Altersgruppe nachgewiesen werden. Mögliche Ursachen für den Anstieg der gemeldeten Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen können die zunehmende Belastung der Haut durch den Risikofaktor UV-Strahlen, insbesondere in der Kindheit und Jugend, sowie die verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber verdächtigen Hautveränderungen sowohl bei den Eltern als auch bei Ärzten sein.</p> <p>Für pädiatrische Patienten mit fortgeschrittenem Melanom gibt es derzeit keine Standardtherapie. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in der pädiatrischen Population unterliegen Studiendesign und Patientenzahl einer Studie einigen Besonderheiten und Limitationen. Die Schwierigkeit besteht insbesondere darin, eine ausreichende Anzahl an Patienten zur Durchführung einer klinischen Studie zu rekrutieren. Daher basiert die Therapie von pädiatrischen Patienten oftmals auf der für Erwachsene vorliegenden Evidenz.</p> <p>Da das Immunsystem bereits im jugendlichen Alter ausgereift ist, wird angenommen, dass das Immunonkologikum Ipilimumab eine zu erwachsenen Patienten</p>
--	--	--

		<p>vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit aufweist und so für die pädiatrischen Patienten eine therapeutische Option darstellt.</p> <p>Weiterhin stützen sowohl die Erkenntnisse über die Ähnlichkeit der Histologie des fortgeschrittenen Melanoms als auch die Ähnlichkeit der Risikofaktoren, der Prognose und des Ansprechens auf Standardtherapien bei jugendlichen und erwachsenen Patienten die Annahme der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen Patientenpopulationen.</p> <p>In der Phase-I-Studie CA184-070 zeigte sich zudem für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene ein zu Erwachsenen vergleichbares Sicherheitsprofil für Ipilimumab bis zur Dosierung von 10 mg/kg.</p> <p>Das Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Ipilimumab-Monotherapie bei jugendlichen Patienten (12 bis &lt; 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV.</p> <p>Die Studie war ursprünglich geplant, um die Behandlungseffekte von Ipilimumab in der Dosierung von 10 mg/kg zu untersuchen. Die Dosierung wurde nachträglich in dem Amendment 04 (Mai 2014) aufgrund der zu diesem Zeitpunkt neu zugelassenen und erprobten Dosierung für Erwachsene in 3 mg/kg geändert. Dieses Amendment 04 wurde nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken bezüglich der Dosierung von 10 mg/kg eingeführt. Bei den Patienten, die die Therapie mit 10 mg/kg begonnen hatten, wurde die Therapie unverändert fortgeführt. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt.</p>
<b>Methoden</b>		
3	<p>Probanden / Patienten [z.B. Ein-/Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Orte der Studiendurchführung), Methode der Rekrutierung, Studienorganisation (Setting)]</p>	<p>Zum Zeitpunkt des finalen klinischen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) vom 16.11.2016 waren 14 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon wurden 12 Patienten mit Ipilimumab behandelt. 4 Patienten wurden mit einer Dosis von 3 mg/kg Ipilimumab behandelt und 8 Patienten mit 10 mg/kg Ipilimumab.</p> <p><b>Die Studie bestand aus 5 Phasen:</b></p> <p><b>Screening:</b></p> <p>Die Screening-Phase startete nach schriftlicher Einwilligungserklärung (informed consent) des Patienten. In dieser</p>

		<p>Phase wurde die Eignung des Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Alle Screening-Verfahren mussten innerhalb von 14 Tagen vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Die Screening-Phase endete mit dem 1. Tag der Behandlung.</p> <p><b>Induktionsphase:</b></p> <p>Die Behandlungsphase hat mit der 1. Gabe der Studienmedikation begonnen. Ipilimumab wurde jeweils an Tag 1 (<math>\pm</math> 3 Tage) eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen (Wochen 1 (Tag 1), 4 (Tag 22), 7 (Tag 43) und 10 (Tag 64)) verabreicht.</p> <p>Die Behandlung durfte aufgrund von toxischen Ereignissen verzögert werden.</p> <p>Eine Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt nach definierten Responsekriterien (immune-related response criteria, irRC) bestätigten Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderen Gründen fortgesetzt.</p> <p>Eine Tumorbewertung wurde in Woche 12 (Tag 78) durchgeführt, unabhängig von stattgefundenen Behandlungen oder deren Verschiebung oder Aussetzen. Bei Patienten, die nach Woche 12 noch in der Studie waren, wurde in den ersten 2 Jahren alle 12 Wochen, bzw. anschließend alle 6 Monate, eine Tumorbewertung bis zum bestätigten und dokumentierten Progress per irRC durchgeführt.</p> <p>Sicherheitsbewertungen erfolgten in Woche 1, 4, 7, 10, 12 und 24.</p> <p>Eine Bestätigung des Ansprechens oder eines Progresses musste nach frühestens 4 Wochen erfolgen.</p> <p>Bei einem Progress vor der 1. Tumorbewertung nach 12 Wochen musste nach mindestens 4 Wochen eine Bestätigung durch den Prüfarzt erfolgen, ob es sich um einen immunvermittelten Progress per irRC handelt. Dann wurde die Therapie in jedem Falle abgebrochen.</p> <p>Zur Beurteilung der Sicherheit, der Pharmakokinetik (PK) sowie zur Bestimmung von Antikörpern gegen Ipilimumab (Anti-Drug Antibody, ADA) und der Pharmakodynamik (PD) wurden in dieser Phase Blutproben entnommen.</p>
--	--	--

		<p><b>Re-Induktionsphase:</b></p> <p>Für Patienten mit initialem objektivem Ansprechen (partielles Ansprechen (PR) oder komplettes Ansprechen (CR)) während der ersten Behandlung oder stabiler Erkrankung über <math>\geq 3</math> Monate seit Woche 12 und anschließend vom Prüfarzt bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) war ein erneuter einmaliger Behandlungskurs mit analoger Intervention (4 Zyklen Ipilimumab entsprechend der initialen Behandlungsphase) möglich.</p> <p>Eine erneute Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per irRC) oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression aufgrund inakzeptabler Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</p> <p>Eine Tumorbewertung wurde alle 12 Wochen ab Beginn der erneuten Behandlung bis zum immunvermittelten vom Prüfarzt bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) oder Rücknahme der Einwilligungserklärung durchgeführt.</p> <p>Die Phase der erneuten Behandlung endete mit Abbruch der Behandlung, Studienende oder bei Eintritt in die Nachbeobachtungsphase zu Toxizität und Progress.</p> <p>Für Patienten, die die Behandlung aufgrund von Toxizität oder Progression vor Beendigung der Behandlungsphase abbrechen, war eine Bewertung zu Behandlungsende, in dem der Therapieabbruch beschlossen wurde, und Blut für Untersuchungen zur Sicherheit, Pharmakokinetik sowie zur Bestimmung von Antikörpern gegen Ipilimumab entnommen wurde, vorgesehen.</p> <p><b>Nachbeobachtungsphase (Follow-up) Toxizität/Progress:</b></p> <p>Die Nachbeobachtung zu Toxizität und Progress begann nach Beendigung der letzten Behandlung und wurde alle 12 Wochen (<math>\pm 14</math> Tage) bis zum vom Prüfarzt bestätigten und dokumentierten Progress der Erkrankung oder bis zur Auflösung der unerwünschten Ereignisse (UE) fortgeführt.</p> <p>Die Nachbeobachtung der Verträglichkeit wurde bis 90 Tage nach Ende der Behandlung fortgeführt. Die Bewertungen der UE erfolgten bis zur Auflösung der UE</p>
--	--	---

		<p>bzw. bis Erreichen des Wertes zu Studienbeginn; in anderem Falle wurden sie als irreversibel erachtet.</p> <p>Die Folgetherapien wurden erfasst bei Patienten, die dauerhaft die Behandlung mit der Studienmedikation beendet hatten.</p> <p>Die Nachbeobachtungsphase endete bei bestätigtem Progress der Erkrankung (per irRC). Es erfolgte dann der Eintritt in die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben (OS) oder es erfolgte der Beginn einer erneuten Behandlung.</p> <p><b>Nachbeobachtungsphase (Follow-up) Gesamtüberleben (OS):</b></p> <p>Die Phase der Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben (OS) begann nach einem bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) bei Patienten, die keine erneute Behandlung bekamen. Patienten, die eine erneute Behandlung erhielten, wurden im Anschluss an die Phase nachbeobachtet.</p> <p>Ein persönlicher oder telefonischer Kontakt fand alle 12 Wochen zur Erhebung des Überlebens und von Informationen zu Folgetherapien statt. Nach Erreichen des primären Endpunkts (1-Jahres-Überlebensrate) fand der Kontakt alle 24 Wochen statt.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche und weibliche Jugendliche (12 bis &lt; 18 Jahre);</li> <li>• Schriftliche Einwilligungserklärung (informed consent) vom Patienten oder vom Erziehungsberechtigten oder einem gesetzlichen Vertreter bei Minderjährigen</li> <li>• Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines malignen Melanoms</li> <li>• Vorbehandeltes oder nicht vorbehandeltes nicht resezierbares Melanom der Stadien III oder IV nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)–Staging–System (2010) (unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus oder vom HLA-Typ)</li> <li>• Vorherige adjuvante Therapie und jegliche Vorbehandlungen des Melanoms ohne Einschränkung der Anzahl waren erlaubt</li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Messbare/bewertbare Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung</li> <li>• Patienten mit Hirnmetastasen frei von neurologischen Symptomen durch Hirnläsionen und die weder eine systemische Kortikosteroid-Therapie innerhalb von 10 Tagen vor dem Beginn der Behandlung erhielten noch benötigten, waren erlaubt</li> <li>• Karnofsky- oder Lansky-Performance-Status <math>\geq 50</math>;</li> <li>• Zur Ausgangserhebung (Baseline) Vorliegen eines kompletten Sets von digitalen Röntgenbildern der Läsionen und folgenden anatomischen Körperregionen: Gehirn, Brustkorb und Abdomen (aufgenommen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung)</li> <li>• Adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion, belegt anhand folgender Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Leukozytenzahl (White Blood Cell Count, WBC) <math>\geq 2500/\mu\text{L}</math></li> <li>– Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>– Blutplättchenzahl <math>\geq 75 \times 10^3/\mu\text{L}</math></li> <li>– Hämoglobin <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math></li> <li>– Kreatinin <math>\leq 2,5 \times</math> oberer Normalwert (Upper Limit of Normal, ULN)</li> <li>– Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 3 \times</math> ULN für Patienten ohne Lebermetastasen; <math>\leq 5 \times</math> ULN für Patienten mit Lebermetastasen</li> <li>– Bilirubin <math>\leq 3 \times</math> ULN (ausgenommen Patienten mit Gilbert's Syndrome)</li> </ul> </li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 4</math> Monate;</li> <li>• Verfügbarkeit für Behandlung und Follow-up</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter (Females of childbearing potential, FOCP): negativer Serum- oder Urinschwangerschaftstest (Minimale Sensitivität 25 IU/L oder entsprechende Einheiten des Serumspiegel <math>\beta</math>-humanes Choriongonadotropin (HCG))</li> </ul>
--	--	--

		<p>innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen, die derzeit nicht Stillen, sind erlaubt</li> <li>• Für Männer und gebärfähige Frauen war die Verwendung von effektiven Verhütungsmethoden während und für Frauen bis 105 Tage, bzw. Männer 165 Tage nach der letzten Dosis vorgeschrieben</li> <li>• Männer mit vorliegender Azoospermie und gebärfähige Frauen, die ausschließlich nicht heterosexuell aktiv sind, sind ausgenommen von den Verhütungsmethoden. Gebärfähige Frauen müssen dennoch einen Schwangerschaftstest durchführen</li> <li>• Erneute Patientenregistrierung: Diese Studie erlaubt die erneute Registrierung von Patienten, die zuvor die Studie aufgrund eines Fehlers vor Beginn der Behandlung abgebrochen haben (z.B. Patienten, denen zuvor keine Studienmedikation zugewiesen wurde, oder die nicht behandelt wurden). Bei einer erneuten Registrierung muss eine erneute schriftliche Einwilligungserklärung erfolgen</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien „Re-Induktion“</b></p> <p>Für die erneute Behandlung mussten die Patienten folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiales objektives Ansprechen (Partielles Ansprechen (PR) oder Komplettes Ansprechen (CR), Bestätigung nicht zwingend) oder stabile Erkrankung (Stable Disease (SD)) über <math>\geq 3</math> Monate seit Woche 12 (SD zu Woche 24) während der Induktionsphase mit einer anschließend vom Prüfarzt bestätigten Progression der Erkrankung (per irRC)</li> <li>• Keine Belastung durch unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten oder eine Dosisverzögerung von <math>\geq 60</math> Tagen verlangten</li> <li>• Adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion, belegt anhand folgender Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Leukozytenzahl (WBC) <math>\geq 2500/\mu\text{L}</math></li> </ul> </li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>– Blutplättchenzahl <math>\geq 75 \times 10^3/\mu\text{L}</math></li> <li>– Hämoglobin <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math></li> <li>– Kreatinin <math>\leq 2,5 \times</math> oberer Normalwert (ULN)</li> <li>– Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 3 \times</math> ULN für Patienten ohne Lebermetastasen; <math>\leq 5 \times</math> ULN für Patienten mit Lebermetastasen</li> <li>– Bilirubin <math>\leq 3 \times</math> ULN (ausgenommen Patienten mit Gilbert's Syndrome)</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Jeder der folgenden Punkte wurde als Kriterium für den Ausschluss aus der Studie angesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäres okuläres Melanom;</li> <li>• Aktive Hirnmetastasen mit neurologischen Symptomen oder Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden</li> <li>• Jegliche maligne Erkrankung von welcher der Patient weniger als 2 Jahre krankheitsfrei ist, mit Ausnahme von ausreichend behandelten und geheilten Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom</li> <li>• Vorbelastung durch aktive Autoimmunerkrankungen, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis, autoimmune Schilddrüsenentzündung (Patienten, mit stabil eingestellter Substitutionsbehandlung sind geeignet), autoimmune Hepatitis, systemische Sklerose (Sklerodermie und Varianten), systemischer Lupus erythematodes, autoimmune Vaskulitiden, Autoimmun-Neuropathien (z.B. Guillain-Barré-Syndrom); Vitiligo ist nicht ausgeschlossen</li> <li>• Vorangegangene Therapien mit auf CTLA-4, PD-1, PD-L1 oder CD-137 gerichtete Substanzen</li> <li>• Gleichzeitige Behandlung mit jeglicher Art von Onkologika, Prüfpräparate zur</li> </ul>
--	--	--

		<p>Krebsbehandlung, immunsuppressiven Medikamenten, Operation oder Strahlentherapie oder chronische Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (zur Behandlung von Krebs und von nicht mit Krebs assoziierten Erkrankungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht behandelte/kontrollierte Infektionskrankheit: negativer Test bei klinischem Verdacht auf HIV, HBV oder HCV. Wenn ein positiver Test nicht auf eine aktive oder chronische Infektion hinweist, kann ein Einschluss des Patienten nach Absprache mit Prüfarzt und Sponsor stattfinden</li> <li>• Vorangegangene oder aktuelle Immundefizienz, Splenektomie oder Milzbestrahlung</li> <li>• Vorherige allogene Stammzelltransplantation</li> <li>• Vorangegangene Krebstherapie &lt; 4 Wochen vor Beginn der Behandlung (Zulässigkeit von Patienten mit vorangegangener Krebstherapie &lt; 4 Wochen vor Beginn der Behandlung nach Absprache zwischen Prüfarzt und Sponsor)</li> <li>• Vorangegangene systemische immunsuppressive Therapie mit Substanzen, wie z.B.: Cyclosporin oder hochdosierte Steroidbehandlung innerhalb der letzten 4 Wochen (ausgenommen ist der episodische Einsatz von Niedrig-Dosis-Kortikosteroiden, z.B. zur Behandlung von allergischen Hautreaktionen)</li> <li>• Behandlung mit zytotoxischen oder anderen Prüfpräparaten innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Behandlung (Zulässigkeit der Patienten mit vorangegangener Behandlung mit zytotoxischen oder anderen Prüfpräparaten &lt; 4 Wochen vor Beginn der Behandlung nach Absprache zwischen Prüfarzt und Sponsor)</li> <li>• Psychologischer oder medizinischer Gesundheitszustand, der die Einwilligungserklärung beeinträchtigen könnte</li> <li>• Fehlen von psychischen, familiären, soziologischen oder geographischen Vorbedingungen, die eine</li> </ul>
--	--	--

		<p>Einhaltung des Studienprotokolls und des Follow-up Zeitplans ermöglichen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige allergische Reaktion auf parenteral verabreichtes rekombinantes Protein</li> <li>• Sexuell aktive männliche und weibliche Jugendliche, welche keine effektiven Verhütungsmethoden anwenden</li> </ul> <p><b>Studienzentren:</b> 11 Zentren in Europa und Nordamerika: USA (5), Frankreich (3), Belgien (1), Dänemark (1) und Spanien (1).</p>
4	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Studie wurde ursprünglich geplant, um den Behandlungseffekt von Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg zu untersuchen.</p> <p>Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt neu zugelassenen und erprobten Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab bei Erwachsenen, wurde in dem Amendment 04 (Mai 2014) die Dosierung entsprechend in 3 mg/kg Ipilimumab angepasst.</p> <p>Patienten, die mit einer Dosierung von 10 mg/kg behandelt wurden, wurden unverändert weiter behandelt. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt, da das Amendment 04 nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken bezüglich der Dosierung von 10 mg/kg eingeführt wurde und keine Erfahrungen im Umgang mit Dosisreduktionen von Ipilimumab vorlagen.</p> <p>Ipilimumab wurde in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht oder 10 mg/kg Körpergewicht in insgesamt 4 intravenösen Infusionen über 90 Minuten jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen (Wochen 1 (Tag 1), 4 (Tag 22), 7 (Tag 43) und 10 (Tag 64)) verabreicht.</p> <p>Eine Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde so lange fortgesetzt, bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per irRC), inakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderen Gründen.</p> <p>Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Eine Verzögerung der Behandlung war bei Vorliegen von UE nach Entscheidung des Prüfarztes möglich. Eine Dosisverzögerung von <math>\geq 60</math> Tagen führte zum Behandlungsabbruch.</p> <p>Für Patienten mit initialem objektiven Ansprechen (partiell) (PR)</p>

		<p>oder komplettes Ansprechen (CR)) während der ersten Behandlung oder stabiler Erkrankung über <math>\geq 3</math> Monate seit Woche 12 und anschließend vom Prüfarzt bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) war ein erneuter einmaliger Behandlungskurs mit analoger Intervention (4 Zyklen Ipilimumab 3 mg/kg entsprechend der initialen Behandlungsphase) möglich.</p> <p>Eine erneute Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per irRC) oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression aufgrund inakzeptabler Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</p> <p>Bei anhaltendem Progress konnte den Patienten eine Behandlung mit einer Kombination aus einem PD-1-inhibierenden Antikörper und Ipilimumab außerhalb der Studie angeboten werden.</p>
5	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Ziel:</b></p> <p>Die Studie wurde geplant, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab bei Jugendlichen (12 bis &lt; 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV zu untersuchen.</p> <p>Die Studie war ursprünglich geplant, um die Behandlungseffekte von Ipilimumab in der Dosierung von 10 mg/kg zu untersuchen. Die Dosierung wurde nachträglich in dem Amendment 04 (Mai 2014) aufgrund der zu diesem Zeitpunkt neu zugelassenen und erprobten Dosierung für Erwachsene in 3 mg/kg geändert. Dieses Amendment 04 wurde nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken bezüglich der Dosierung von 10 mg/kg eingeführt.</p> <p>Primäres Ziel der Studie war die Bestimmung der Überlebensrate nach einem Jahr und die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit, insbesondere die Häufigkeit des Auftretens schwerwiegender immunvermittelter unerwünschter Reaktionen vom Grad 3-5 (imUR).</p> <p>Sekundäre Ziele waren die Bestimmung der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), des Progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS), der Besten Gesamtansprechrste (Best Overall Response Rate, BORR) sowie des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS). Primäre und sekundäre Ziele waren definiert für die Patienten mit der 3 mg/kg-Dosierung. Die Ergebnisse für die Patienten mit der</p>

		<p>10 mg/kg-Dosierung wurden ergänzend erhoben. Weiterhin wurden explorativ die Pharmakokinetik, das immunogene Potenzial von Ipilimumab sowie die Expositions-Wirkungs-Beziehung anhand spezifischer Maßzahlen, Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte, serumlösliche Faktoren und die periphere T-Zell-Aktivierung als prädiktive oder pharmakodynamische Biomarker der klinischen Wirksamkeit oder Sicherheit von Ipilimumab in dieser Patientenpopulation untersucht.</p> <p><b>Hypothese:</b> Die Anwendung von Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg bei jugendlichen Patienten (12 bis &lt; 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem nicht resezierbaren malignen Melanom der Stadien III oder IV ist sicher und zeigt klinische Wirksamkeit.</p>
6	<p>Zielkriterien (z.B. klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Methoden zur Datenerhebung, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)</p>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <p>Die primären Endpunkte der Studie waren (alle bezogen auf 3 mg/kg Ipilimumab):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>1-Jahres-Überlebensrate (Overall Survival Rate, OSR)</u></b> Die 1-Jahres-Überlebensrate wurde auf 2 Arten bestimmt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Kaplan-Meier-Schätzer</li> <li>- Anteil der behandelten Patienten, die ein Jahr oder länger überlebten; die Überlebensrate nach einem Jahr war definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nach einem Jahr nach Beginn der Behandlung noch lebt.</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, UE)</u></b> Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ipilimumab, insbesondere die Häufigkeit schwerwiegender immunvermittelter unerwünschter Reaktionen (imUR) vom Grad 3-5. Alle UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0 kodiert. UE und Laborwerte wurden nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Grade, Version 3.0 klassifiziert. Für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden</li> </ul>

		<p>alle Ereignisse bis 90 Tage nach der letzten Behandlung erfasst. Es wurden alle Patienten in die Beurteilung eingeschlossen, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Die Beurteilung der Sicherheit basierte auf folgenden Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>- Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>- Mit dem Immunsystem im Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse (immune-related Adverse Events, irUE)</li> <li>- Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (Arzneimittelnebenwirkungen, NW)</li> <li>- Immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR)</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisverzögerung oder einem Behandlungsabbruch führten</li> <li>- Todesfälle</li> <li>- Vitalparameter</li> <li>- Körperliche Untersuchungen</li> <li>- Klinische Labormesswerte</li> <li>- Exposition gegenüber der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Für die Bewertung der auf dem Ansprechen basierenden sekundären Endpunkte wurden die modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO) herangezogen. Zusätzlich wurden für Entscheidungen zur Studienbehandlung (Abbruch oder Fortführen) die immune-related Response Criteria (irRC) herangezogen. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte der Studie waren (alle bezogen auf 3 mg/kg Ipilimumab):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)</u> DCR ist definiert als Anteil behandelter Patienten mit komplettem Ansprechen (Complete Response, CR), partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) oder stabiler Erkrankung (Stable Disease, SD) an allen behandelten Patienten.</li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</u> PFS ist definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung mit Ipilimumab bis zur Progression der Erkrankung oder Tod, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.</li> <li>• <u>Rate des besten Ansprechens insgesamt (Best Overall Response Rate, BORR)</u> BORR ist definiert als Anteil behandelter Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) an allen behandelten Patienten.</li> <li>• <u>Gesamtüberleben (OS)</u> OS ist definiert als Zeit zwischen Beginn der Behandlung mit Ipilimumab und Tod aus jeglichem Grund. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach Ende der Behandlungsphase alle 12 Wochen persönlich oder per Telefonkontakt bis zur Analyse des primären Endpunkts (1-Jahres-Überlebensrate), danach alle 24 Wochen.</li> </ul> <p>Die Tumorbeurteilung zu Woche 12 ist aufgrund des Wirkmechanismus von Ipilimumab von besonderer Bedeutung, da eine durch Ipilimumab induzierte Immunantwort die Grundlage für ein klinisches Ansprechen ist. So schließt eine frühe Progression (d.h. vor Woche 12) eine Bewertung eines kompletten oder partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung zu Woche 12 nicht aus. Hingegen schließt eine bestätigte Progression zu oder nach Woche 12 ein nachfolgendes komplettes oder partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung aus.</p> <p><b>Explorative Endpunkte</b> Explorativ wurde für Ipilimumab folgendes bestimmt:</p>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik (PK)</li> <li>• Immunogenes Potenzial</li> <li>• Expositions-Wirkungs-Beziehung</li> <li>• Immunmodulierende Aktivität</li> <li>• Serumlösliche Faktoren und die periphere T-Zell-Aktivierung als prädiktive oder pharmakodynamische Biomarker der klinischen Wirksamkeit oder Sicherheit</li> </ul>
7	Fallzahl (Bestimmung der Fallzahl; falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch)	<p>Für die Studie CA184-178 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die auf den primären Endpunkten 1-Jahres-Überlebensrate und Häufigkeit der schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschte Reaktionen (imUR) vom Grad 3-5 basierte. Da es sich um ein einarmiges Studiendesign handelt, basierte die Fallzahlplanung nicht auf dem Ziel der Vergleichbarkeit von Gruppen.</p> <p>Nach Änderung der ursprünglich geplanten Dosierung von 10 mg/kg in 3 mg/kg wurde die Fallzahlplanung wie folgt entsprechend angepasst:</p> <p>Die erforderliche Fallzahl wurde mit 30 Patienten im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahre mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV angesetzt, um sicherzustellen, dass wenn 10 Patienten mit 10 mg/kg behandelt werden, mindestens 20 Patienten eine Behandlung mit 3 mg/kg Ipilimumab erhalten. Wenn mehr als 10 Patienten mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelt werden würden, müsste die Fallzahl erhöht werden, um 20 mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelte Patienten zu erreichen.</p> <p>Dieser Fallzahlplanung liegt folgende statistische Annahme zugrunde: Bei einer Fallzahl von mindestens 20 mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten würde für die 1-Jahres-Überlebensrate die untere Grenze des 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) bei 27,1 % liegen, wenn mindestens 10 Patienten nach einem Jahr noch am Leben sind. Die maximale Breite des 95 %-Konfidenzintervalls würde in dem Fall 46 % betragen. Unter der Annahme, dass die Inzidenz von schwerwiegenden imUR Grad 3-5 mindestens 15 % beträgt, würde bei einer Fallzahl von 20 mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten das 2-seitige 95 %-Konfidenzintervall 3,2 %-37,9 % betragen.</p>

		<p>Aufgrund von Rekrutierungsproblemen über den geplanten Rekrutierungszeitraum von 3,5 Jahren wegen der Seltenheit der Erkrankung in der für die Studie relevanten Patientenpopulation und wegen zur Verfügung stehender kompetitiver Therapien (z.B. PD-1-inhibierende Antikörper) wurde die Studie auf Empfehlung des Datenkontrollkomitees vorzeitig beendet. Insgesamt wurden von den geplanten 30 Patienten nur 14 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 12 Patienten behandelt (4 Patienten erhielten 3 mg/kg Ipilimumab und 8 Patienten erhielten 10 mg/kg Ipilimumab).</p> <p><b>Abbruchregelung:</b> Beendigung der Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progress der Erkrankung (per irRC) und Nicht-Bestehen der Voraussetzungen für eine erneute Behandlung</li> <li>• Jegliche klinische UE, hinzukommende Erkrankungen oder auffällige Laborbefunde wegen der nach Entscheidung des Prüfarztes eine Fortführung der Studie nicht im besten Interesse des Patienten ist</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Beendigung durch den Studienteilnehmer (Rücknahme der Einwilligungserklärung)</li> <li>• Studienbeendigung durch den Sponsor</li> <li>• Toxizität</li> </ul>
8	Methode der Zuteilung (z.B. Einheit der Zuteilung, Kohorten, Stratifizierung), Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	<p>Der Einschluss der Patienten in die Studie wurde mittels Interactive voice response system (IVRS) durchgeführt.</p> <p>Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen vor.</p>
9	Verblindung Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Behandlung erfolgte in einem offenen Studiendesign.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient

11	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien und weiterer Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierter Analysen</p>	<p>Für diese Studie wurde ein statistischer Analyseplan (SAP) vorbereitet. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung von SAS® (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.</p> <p>Die kontinuierlichen Variablen wurden deskriptiv beschrieben (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum). Diskrete Variablen wurden als Anzahl und als Anteil in Prozent dargestellt. Die Ergebnisse wurden je Behandlungsgruppe (3 mg/kg oder 10 mg/kg) und zudem z.T. für alle behandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte waren für die Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab definiert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelten Patienten wurden zusätzlich ausgewertet und dargestellt.</p> <p>Für die Auswertung der explorativen Endpunkte (Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) wurden alle Patienten herangezogen, die mindestens eine Behandlung mit 3 mg/kg oder mit 10 mg/kg Ipilimumab erhalten haben.</p> <p><b>Wirksamkeit:</b></p> <p>Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 2-seitiges 95 %-Konfidenzintervall wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, unter Einsatz der log-log-Transformation für das Konfidenzintervall.</p> <p>Die Raten zum 1-Jahres-Überleben leiteten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung mit den korrespondierenden log-log-transformierten 95 %-Konfidenzintervallen beider Behandlungsgruppen ab. Zusätzlich wurde die 1-Jahres-Überlebensrate als Anteil der behandelten Patienten, die <math>\geq 1</math> Jahr lebten, unter allen behandelten Patienten berechnet. Das korrespondierende 2-seitige 95 %-Konfidenzintervall wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Rate des besten Ansprechens insgesamt (BORR) wurden mit korrespondierendem 2-seitigem 95 %-Konfidenzintervall dargestellt, berechnet nach der Clopper-Pearson Methode.</p> <p><b>Sicherheit und Verträglichkeit:</b></p>
----	---	--

		<p>Alle UE wurden ab der 1. Dosis Ipilimumab bis 90 Tage (&gt; 5 Halbwertszeiten) nach Ende der Behandlung erfasst. Alle Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden je Behandlungsgruppe (3 mg/kg oder 10 mg/kg Ipilimumab) dargestellt.</p> <p>Formale Vergleiche wurden nicht durchgeführt mit Ausnahme des primären Endpunkts schwerwiegende imUR vom Grad 3-5.</p> <p>Die Rate der schwerwiegenden imUR wurde als Anteil der Patienten mit einem imUR vom Grad <math>\geq 3</math> an der Gesamtheit aller behandelten Patienten mit korrespondierendem 2-seitigem 95 %-Konfidenzintervall nach der Clopper-Pearson Methode berechnet.</p> <p>Alle Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden deskriptiv für den schwersten Grad, klassifiziert gemäß NCI CTCAE, Version 3.0 nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms, PT) und kodiert gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0, dargestellt.</p> <p>Auflistungen der Todesfälle bis 90 Tage nach der letzten Behandlung, aller UE, auch derer, die zum Therapieabbruch führten, aller (schwerwiegenden)</p> <p>Arzneimittelnebenwirkungen, irUE und imUR wurden je Patient erstellt. Weiterhin wurden nicht-schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, dargestellt. Mehrfach auftretende UE wurden als absolute Anzahl und als Rate dargestellt.</p> <p>irUE wurden bestimmt nach einer vordefinierten Liste von MedDRA PTs, die alle irUE umfasst, die potenziell mit Entzündungen assoziiert sind und aus der bisherigen Erfahrung mit Ipilimumab als mit Ipilimumab in kausalem Zusammenhang auftretenden UE vom Prüfarzt angesehen wurden. Diese irUE wurden gruppiert in folgende organ-spezifische Subgruppen: Gastrointestinal, Haut, Leber, Endokrin, Neurologisch und Andere.</p> <p><u>Klinische Laborparameter:</u></p> <p>Sämtliche Laborparameter inklusive der Hämatologie, Ergebnisse der Serumanalysen sowie der Leber- und Nierenfunktion wurden in Übersichtstabellen nach schwerstem Grad gemäß NCI CTCAE, Version 3.0 für alle behandelten Patienten klassifiziert. Laborergebnisse, endokrine</p>
--	--	---

		<p>Funktion und Vitalfunktion wurden ebenfalls dargestellt.</p> <p><u>Immunologische Analyse:</u></p> <p>Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ipilimumab wurden anhand der Serumkonzentrationen der über die Zeit gesammelten Blutproben abgeleitet.</p> <p>Die immunmodulierende Aktivität wurde anhand von absoluter Lymphozytenzahl (ALC), T-Zell Subgruppen und aktivierten CD4 und CD8 T-Zellen abgeleitet.</p>
<b>Ergebnisse</b>		
<b>12</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Die Studie CA184-178 war eine einarmige Studie. Dementsprechend erfolgte keine Randomisierung.</p> <p>Eingeschlossene Patienten: n = 14</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 mg/kg Ipilimumab: n = 5</li> <li>• 10 mg/kg Ipilimumab: n = 9</li> </ul> <p>Ausgeschlossene Patienten: n = 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 mg/kg Ipilimumab: n = 1</li> <li>• 10 mg/kg Ipilimumab: n = 1</li> </ul> <p>Gründe für Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien treffen nicht mehr zu: n = 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 mg/kg Ipilimumab: n = 1</li> <li>○ 10 mg/kg Ipilimumab: n = 1</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Behandelte Patienten mit 3 mg/kg: n = 4</u></p> <p>Ausgewertete Patienten: n = 4 Abbruch der Behandlung: n = 3 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxizität: n = 1</li> <li>• Progression: n = 2</li> </ul> <p>Todesfälle nach ≤ 90 Tagen nach letzter Behandlung: n = 0 Todesfälle nach &gt; 90 Tagen nach letzter Behandlung: n = 2 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression: n = 2</li> </ul> <p><u>Behandelte Patienten mit 10 mg/kg: n = 8</u></p> <p>Ausgewertete Patienten: n = 8 Abbruch der Behandlung: n = 7 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxizität: n = 5</li> <li>• Progression: n = 2</li> </ul> <p>Todesfälle nach ≤ 90 Tagen nach letzter Behandlung: n = 0</p>

		<p>Todesfälle nach &gt; 90 Tagen nach letzter Behandlung: n = 3</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression: n = 3</li> </ul> <p>Insgesamt hat kein Patient eine erneute Behandlung mit Ipilimumab erhalten. Zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung der Studie war ein Patient mit anhaltendem Progress grundsätzlich geeignet für eine erneute Behandlung.</p> <p>Siehe auch Flow-Chart gemäß TREND im Anschluss an diese Tabelle.</p>																																																				
13	Aufnahme / Rekrutierung (nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung)	<p>Start der Studie: 04/2013</p> <p>Beginn und Ende der Studienaufnahme der Patienten: 04/2013 – 04/2015</p> <p>Der erste Patient, die erste Behandlung 3 mg/kg: 27.08.2014</p> <p>Der erste Patient, die erste Behandlung 10 mg/kg: 30.04.2013</p> <p>Der letzte Patient, die erste Behandlung 3 mg/kg: 08.04.2015</p> <p>Der letzte Patient, die erste Behandlung 10 mg/kg: 24.06.2014</p> <p>Ursprünglich geplantes Studienende: 06/2018</p> <p>Vorzeitiges Studienende: 22.06.2016 (aufgrund von Rekrutierungsproblemen durch die Seltenheit der Erkrankung in der Zielpopulation sowie zur Verfügung stehender kompetitiver Therapien)</p>																																																				
14	Charakteristika der Probanden / Patienten zu Studienbeginn	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie CA184-178</th> <th>Ipi 3 mg/kg</th> <th>Ipi 10 mg/kg</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl</td> <td>N = 4</td> <td>N = 8</td> <td>N = 12</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Alter [n (%)]</b></td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>13,3 (1,89)</td> <td>14,9 (0,64)</td> <td>14,3 (1,37)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>12,5</td> <td>15,0</td> <td>15,0</td> </tr> <tr> <td>Min; Max</td> <td>12; 16</td> <td>14; 16</td> <td>12; 16</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Geschlecht [n (%)]</b></td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>2 (50,0)</td> <td>3 (37,5)</td> <td>5 (41,7)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>2 (50,0)</td> <td>5 (62,5)</td> <td>7 (58,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Ethnie [n (%)]</b></td> </tr> <tr> <td>weiß</td> <td>3 (75,0)</td> <td>8 (100,0)</td> <td>11 (91,7)</td> </tr> <tr> <td>schwarz/-afroamerikanisch</td> <td>1 (25,0)</td> <td>0</td> <td>1 (8,3)</td> </tr> <tr> <td>asiatisch</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Studie CA184-178	Ipi 3 mg/kg	Ipi 10 mg/kg	Total	Anzahl	N = 4	N = 8	N = 12	<b>Alter [n (%)]</b>				MW (SD)	13,3 (1,89)	14,9 (0,64)	14,3 (1,37)	Median	12,5	15,0	15,0	Min; Max	12; 16	14; 16	12; 16	<b>Geschlecht [n (%)]</b>				Weiblich	2 (50,0)	3 (37,5)	5 (41,7)	Männlich	2 (50,0)	5 (62,5)	7 (58,3)	<b>Ethnie [n (%)]</b>				weiß	3 (75,0)	8 (100,0)	11 (91,7)	schwarz/-afroamerikanisch	1 (25,0)	0	1 (8,3)	asiatisch	0	0	0
Studie CA184-178	Ipi 3 mg/kg	Ipi 10 mg/kg	Total																																																			
Anzahl	N = 4	N = 8	N = 12																																																			
<b>Alter [n (%)]</b>																																																						
MW (SD)	13,3 (1,89)	14,9 (0,64)	14,3 (1,37)																																																			
Median	12,5	15,0	15,0																																																			
Min; Max	12; 16	14; 16	12; 16																																																			
<b>Geschlecht [n (%)]</b>																																																						
Weiblich	2 (50,0)	3 (37,5)	5 (41,7)																																																			
Männlich	2 (50,0)	5 (62,5)	7 (58,3)																																																			
<b>Ethnie [n (%)]</b>																																																						
weiß	3 (75,0)	8 (100,0)	11 (91,7)																																																			
schwarz/-afroamerikanisch	1 (25,0)	0	1 (8,3)																																																			
asiatisch	0	0	0																																																			

		amerik. Indianer/ Alaska	0	0	0
		Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0	0	0
		andere	0	0	0
		<b>Region [n (%)]</b>			
		Europa (EU)	3 (75,0)	3 (37,5)	6 (50,0)
		Nordamerika	1 (25,0)	5 (62,5)	6 (50,0)
		<b>Größe zu Studienbeginn (cm)</b>			
		MW (SD)	154,18 (8,32)	170,48 (12,34)	165,04 (13,42)
		Median	155,40	177,10	160,60
		Min; Max	143,5; 162,4	154,0; 182,3	143,5; 182,3
		<b>Gewicht zu Studienbeginn (kg)</b>			
		MW (SD)	65,55 (19,66)	64,28 (4,87)	64,70 (10,99)
		Median	62,60	64,85	-
		Min; Max	45,7; 91,3	57,1; 71,6	1,3
		<b>LDH zu Studienbeginn (Erhöhung definiert als &gt; ULN) [n (%)]</b>			
		erhöht	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)
		normal	3 (75,0)	7 (87,5)	10 (83,3)
		nicht berichtet	0	0	0
		<b>Karnofsky- / Lansky-Performance-Status zu Studienbeginn [n (%)]</b>			
		100	4 (100,0)	5 (62,5)	9 (75,0)
		90	0	3 (37,5)	3 (25,0)
		nicht berichtet	0	0	0
		<b>Zeit seit erster Diagnose des malignen Melanoms bis zur ersten Behandlung mit Ipilimumab (Monate) [n (%)]</b>			
		MW (SD)	20,35 (18,46)	11,58 (7,79)	14,50 (12,26)
		Median	12,55	10,45	10,45
		Min; Max	8,7; 47,6	2,8; 27,2	2,8; 47,6
		<b>Zeit seit Diagnose des fortgeschrittenen metastasierten Melanoms bis zur ersten Behandlung mit Ipilimumab (Monate) [n (%)]</b>			
		MW (SD)	3,80 (3,40)	2,21 (1,81)	2,74 (2,42)
		Median	3,20	1,75	2,35
		Min; Max	0,5; 8,3	0,5; 5,3	0,5; 8,3

<b>Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Diagnose des fortgeschrittenen Melanoms [n (%)]</b>			
I	0	0	0
II	3 (75,0)	0	3 (25,0)
III	0	6 (75,0)	6 (50,0)
IV	1 (25,0)	2 (25,0)	3 (25,0)
<b>Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn [n (%)]</b>			
III	0	2 (25,0)	2 (16,7)
IV	4 (100,0)	6 (75,0)	10 (83,3)
<b>Vorherige Systemische Therapie [n (%)]</b>			
ja	3 (75,0)	4 (50,0)	7 (58,3)
nein	1 (25,0)	4 (50,0)	5 (41,7)
<b>Anzahl vorherige systemische Therapien [n (%)]<sup>(1)</sup></b>			
1	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)
2	2 (50,0)	1 (12,5)	3 (25,0)
3	0	1 (12,5)	1 (8,3)
4	0	0	0
>4	0	1 (12,5)	1 (8,3)
<b>Vorherige Radiotherapie [n (%)]</b>			
ja	0	1 (12,5)	1 (8,3)
nein	0	7 (87,5)	7 (91,7)
<b>Anzahl vorheriger Radiotherapien [n (%)]<sup>(2)</sup></b>			
1	0	1 (12,5)	1 (8,3)
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
>4	0	0	0
<b>Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]</b>			
ja	4 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)
nein	0	0	0
<b>Anzahl der (krebsbedingter) chirurgischer Eingriffe [n (%)]<sup>(3)</sup></b>			
1	0	0	0
2	1 (25,0)	2 (25,0)	3 (25,0)
3	0	1 (12,5)	1 (8,3)
4	0	2 (25,0)	2 (16,7)
>4	3 (75,0)	3 (37,5)	6 (50,0)
cm = Zentimeter; EU = Europäische Union; kg= Kilogramm; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; Min = Minimum; MW = Mittelwert; ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); SD = Standardabweichung			

		<p>(1) Nur Patienten mit vorheriger systemischer Therapie berücksichtigt. Prozentangaben beziehen sich auf alle behandelten Patienten.</p> <p>(2) Nur Patienten mit vorheriger Radiotherapie berücksichtigt. Prozentangaben beziehen sich auf alle behandelten Patienten.</p> <p>(3) Nur Patienten mit vorherigen chirurgischen Eingriffen (krebsbedingt) berücksichtigt. Prozentangaben beziehen sich auf alle behandelten Patienten.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen zu Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede zu Studienbeginn	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Studie handelt.
<p><b>a: nach TREND 2004 [66]</b></p> <p>Die Studieninformationen sind dem finalen Studienbericht, dem Studienprotokoll sowie dem statistischen Analyseplan zur Studie CA184-178 entnommen [38].</p> <p>ADA = Anti-Drug Antikörper (Anti-Drug Antibody); AJCC = American Joint Committee on Cancer; ALC = Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count); ALT = Alanin-Aminotransferase; ANC = Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); AST = Asparat Transaminase (Aspartate Transaminase); AUC = Area under the curve; BOR = Bestes Ansprechen insgesamt (Best overall response); BORR = Rate des besten Ansprechens insgesamt (Best Overall Response Rate); BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CD = Cluster of Differentiation; CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); CSR = Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DCR = Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DMC = Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee); FOCBP = Frauen im gebärfähigem Alter (Females of Child Bearing Potential); HBV = Hepatitis-B-Virus; HCG= humanes Choriongonadotropin; HCV = Hepatitis-C-Virus; HIV = Humane Immundefizienz-Virus; HLA = Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen); imUR = Immunvermittelte unerwünschte Reaktion(en) (Immune-mediated Adverse Reactions); Ipi = Ipilimumab; irRC = Immune-related Response Criteria; irUE = im Zusammenhang mit dem Immunsystem stehende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (Immune-related Adverse Events); IVRS = Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); kg= Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; MW = Mittelwert; mWHO = modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (Modified World Health Organization Criteria); NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse events; NW = Arzneimittelnebenwirkung; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD = Pharmakodynamik (Pharmacodynamic); PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK = Pharmakokinetik (Pharmacokinetic); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms); SAP = Statistischer Analyseplan; SAS® = SAS Institute, Cary, North Carolina, USA; SOC = Systemorganklasse (System Organ class); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (Serious Adverse Event); SD = Stabile Erkrankung (Stable Disease); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); TREND = Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); ULN = Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); UV = Ultraviolett; WBC = Leukozytenzahl (White Blood Cell Count)</p>		

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

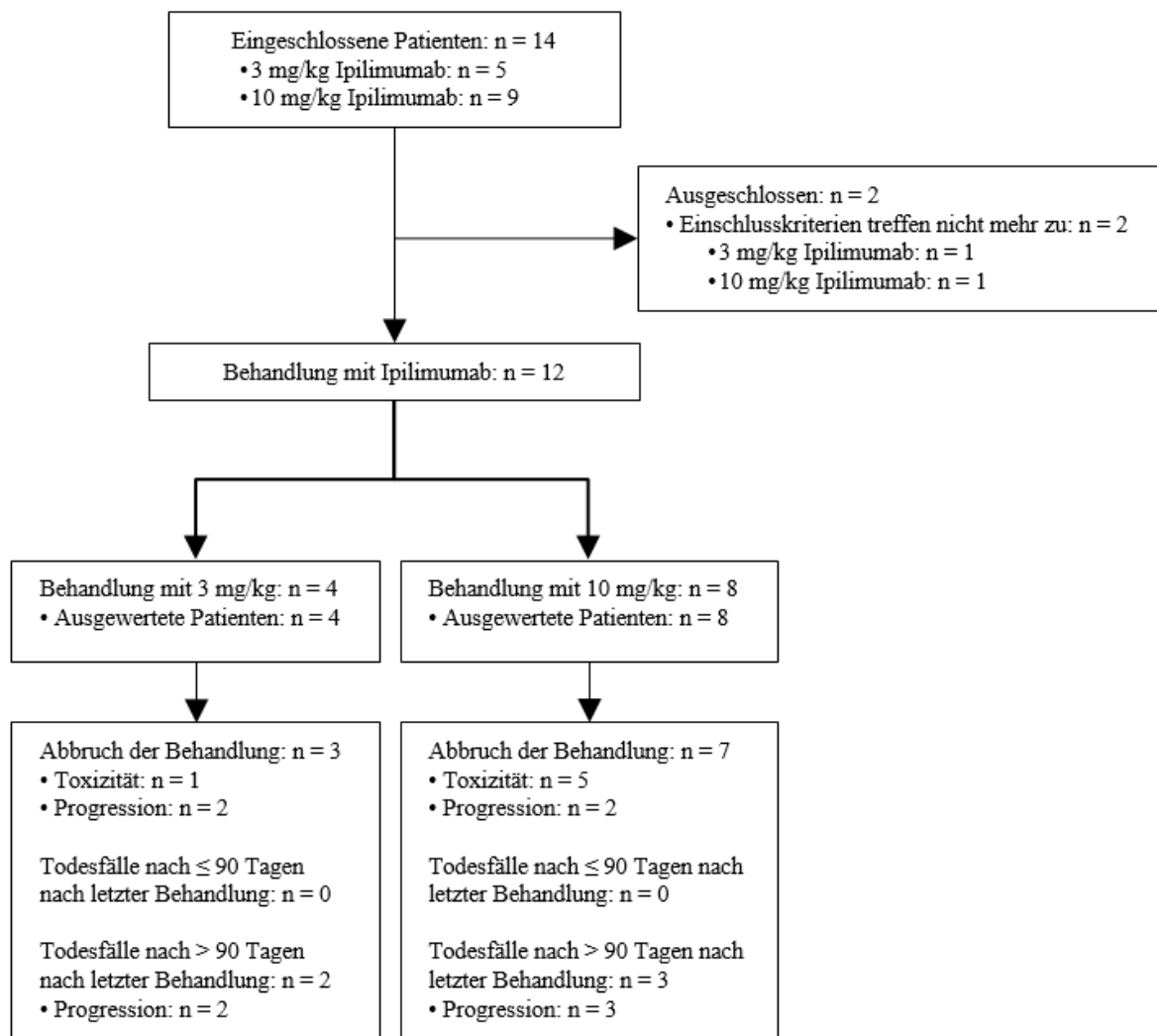


Abbildung 10: Flow-Chart für Studie CA184-178 gemäß TREND

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-169 gemäß CONSORT

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel war der Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bei Patienten mit vorbehandeltem (ausgenommen BRAF-, CTLA-4- oder PD-1-Inhibitoren) oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV unter einer Therapie mit 3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab.</p> <p><b>Hypothese</b> Die Behandlung mit 10 mg/kg Ipilimumab ist der Behandlung mit 3 mg/kg Ipilimumab hinsichtlich des primären Endpunkts OS überlegen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III.</p> <p>Randomisierung in 2 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c ohne Hirnmetastasen vs. M1c mit Hirnmetastasen), vorheriger Behandlung des metastasierten Melanoms (ja vs. nein) und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0 vs. 1): 3 mg/kg Ipilimumab (Arm 1) oder 10 mg/kg Ipilimumab (Arm 2).</p> <p><b>Die Studie bestand aus 5 Phasen:</b></p> <p><b>Screening:</b> Die Screening-Phase startete nach schriftlicher Einwilligungserklärung (informed consent) des Patienten. In dieser Phase wurde die Eignung des Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Die Screening-Phase endete mit dem Eintritt in die Induktionsphase.</p> <p><b>Induktionsphase:</b> Die Induktionsphase begann mit der Randomisierung. Ipilimumab wurde dann jeweils an Tag 1 (<math>\pm</math> 3 Tage) eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen</p>

		<p>(Wochen 1 (Tag 1), 4 (Tag 22), 7 (Tag 43) und 10 (Tag 64)) in der Dosierung von 3 mg/kg oder 10 mg/kg, je nach Randomisierung, verabreicht.</p> <p>Die Behandlung durfte aufgrund von toxischen Ereignissen verzögert werden.</p> <p>Eine Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt nach definierten Responsekriterien (immune-related Response Criteria, irRC) bestätigten Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderen Gründen fortgesetzt.</p> <p>Eine Tumorbewertung wurde in Woche 12, 16 und 24 und dann alle 12 Wochen durchgeführt, unabhängig von stattgefundenen Behandlungen oder deren Verschiebung oder Aussetzen.</p> <p>Eine Bestätigung des Ansprechens oder eines Progresses musste frühestens nach 4 Wochen erfolgen.</p> <p>Bei einem Progress vor der 1. Tumorbewertung nach 12 Wochen musste nach mindestens 4 Wochen eine Bestätigung durch den Prüfarzt erfolgen, ob es sich um einen immunvermittelten Progress per irRC handelt. Dann wurde die Therapie in jedem Falle abgebrochen.</p> <p>Sicherheitsbewertungen erfolgten in Woche 1, 4, 7, 10, 12 und 24.</p> <p>Die Phase endete, wenn alle 4 Ipilimumab-Behandlungen, die Tumorbeurteilungen in Woche 12, 16 und 24 und die Sicherheitsbewertungen in Woche 12 und 24 erfolgt waren oder bei Eintritt in die Progressions-Follow-up-Phase.</p> <p><b>Re-Induktionsphase:</b></p> <p>Für Patienten mit initialem objektivem Ansprechen (partielles Ansprechen (PR) oder komplettes Ansprechen (CR)) während der ersten Behandlung oder stabiler Erkrankung über <math>\geq 3</math> Monate seit Woche 12 und anschließend vom Prüfarzt bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) war ein erneuter einmaliger Behandlungskurs mit analoger Intervention zur 1. Behandlung (4 Zyklen Ipilimumab 3 mg/kg oder 10 mg/kg entsprechend der Randomisierung) möglich.</p> <p>Eine erneute Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per irRC) oder bis zur Unterbrechung der Behandlung</p>
--	--	---

		<p>ohne Progression aufgrund inakzeptabler Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</p> <p>Eine Tumorbewertung wurde alle 12 Wochen ab Beginn der erneuten Behandlung bis zum immunvermittelten vom Prüfarzt bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) oder Rücknahme der Einwilligungserklärung durchgeführt.</p> <p>Weitere Re-Behandlungen waren möglich, sofern o.g. Kriterien zutrafen.</p> <p>Die Phase der erneuten Behandlung endete mit Abbruch der Behandlung, Studienende oder bei Eintritt in die Progressions-Follow-up-Phase.</p> <p><b>Nachbeobachtungsphase (Follow-up) Toxizität/Progress:</b></p> <p>Die Nachbeobachtung zu Toxizität und Progress begann nach Beendigung der letzten Behandlung und wurde alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 14 Tage) bis zum vom Prüfarzt bestätigten und dokumentierten Progress der Erkrankung oder bis zur Auflösung der unerwünschten Ereignisse (UE) fortgeführt.</p> <p>Die Nachbeobachtung der arzneimittelbedingten UE (Arzneimittelnebenwirkungen, NW) wurde bis <math>\geq</math> 90 Tage nach Ende der Behandlung fortgeführt. Die Bewertungen der UE erfolgten bis zur Auflösung der UE bzw. bis Erreichen des Wertes zu Studienbeginn; in anderem Falle wurden sie als irreversibel erachtet.</p> <p>Die Folgetherapien wurden erfasst bei Patienten, die dauerhaft die Behandlung mit der Studienmedikation beendet hatten.</p> <p>Die Nachbeobachtungsphase endete bei bestätigtem Progress der Erkrankung (per irRC). Es erfolgte dann der Eintritt in die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben (OS) oder eine erneute Behandlung.</p> <p><b>Nachbeobachtungsphase (Follow-up) Gesamtüberleben (OS):</b></p> <p>Die Phase der Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben (OS) begann nach einem bestätigten Progress der Erkrankung (per irRC) bei Patienten, die keine erneute Behandlung bekamen. Patienten, die eine erneute Behandlung erhielten, wurden im Anschluss an die Phase nachbeobachtet.</p> <p>Ein persönlicher oder telefonischer Kontakt fand alle 12 Wochen zur Erhebung des</p>
--	--	--

		Überlebens und von Informationen zu Folgetherapien statt. Nach Erreichen des primären Endpunkts (1-Jahres-Überlebensrate) fand der Kontakt alle 24 Wochen statt.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die geplante Durchführung einer Interimsanalyse wurde mit dem Amendment 11 vom 24.06.2013 aufgehoben. Weiterhin wurden die Anforderungen für den Beginn einer Re-Induktionstherapie hinsichtlich der Kriterien des Ansprechens und der Progression präzisiert.</p> <p>Mit dem Amendment 09 vom 25.09.2012 wurden die allgemeinen Hinweise zur Verdünnung und Verabreichung von Ipilimumab aus dem Protokoll entfernt und auf die spezifischen Richtlinien zur Zubereitung und Anwendung hingewiesen. Spezifische Anleitungen zur Bestätigung eines Krankheitsprogresses zu Woche 36 oder später wurden ergänzt.</p> <p>Mit dem Amendment 06 vom 29.05.2012 wurden weitere Untersuchungen von Biomarkern ermöglicht, um möglichst frühzeitig klinische Ergebnisse (z.B. Gesamtüberleben (OS)) oder immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR) in Abhängigkeit von der Dosierung von Ipilimumab prognostizieren zu können.</p> <p>Mit dem Amendment 05 vom 30.11.2011 wurden Sicherheitsbeurteilungen zu Studienbeginn, bei Visiten, zu Woche 12 und 14 und zum Ende der Behandlung ergänzt. Außerdem wurden die Informationen zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse zum Studienende aus der Tabelle 5.1-2 des Originalprotokolls präzisiert.</p> <p>Mit dem Amendment 01 vom 10.11.2011 wurde die Sammlung und Lagerung von Blutproben für zukünftige explorative pharmakokinetische Analysen ermöglicht.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer und Frauen <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Vorbehandeltes oder nicht vorbehandeltes, histologisch oder zytologisch bestätigtes nicht resezierbares Melanom Stadium III oder Stadium IV nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)–Staging–System (2010) (unabhängig vom BRAF-</li> </ul>

		<p>Mutationsstatus oder vom HLA-Typ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige adjuvante Therapie und jegliche Vorbehandlungen des Melanoms ohne Einschränkung der Anzahl waren erlaubt; Vorbehandlungen mit BRAF-Inhibitoren, CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- oder CD137-Antagonisten waren jedoch nicht erlaubt</li> <li>• ECOG Performance Status 0 oder 1</li> <li>• Patienten mit Hirnmetastasen, die frei von neurologischen Symptomen durch Hirnläsionen waren und die weder eine systemische Kortikosteroid-Therapie innerhalb von 10 Tagen vor dem Beginn der Behandlung erhielten noch benötigten, waren erlaubt</li> <li>• Messbare Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der ersten Behandlung mit der Studienmedikation</li> <li>• Adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion, belegt anhand folgender Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Leukozytenzahl (White Blood Cell Count, WBC) <math>\geq 2500/\mu\text{L}</math></li> <li>– Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>– Blutplättchenzahl <math>\geq 75 \times 10^3/\mu\text{L}</math></li> <li>– Hämoglobin <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math></li> <li>– Kreatinin <math>\leq 2,5 \times</math> oberer Normalwert (Upper Limit of Normal, ULN)</li> <li>– Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 3 \times</math> ULN für Patienten ohne Lebermetastasen; <math>\leq 5 \times</math> ULN für Patienten mit Lebermetastasen</li> <li>– Bilirubin <math>\leq 3 \times</math> ULN (ausgenommen Patienten mit Gilbert's Syndrome)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien „Re-Induktion“</b> Für die erneute Behandlung mussten die Patienten folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiales objektives Ansprechen (partielleres Ansprechen (PR) oder komplettes Ansprechen (CR), Bestätigung nicht zwingend) oder</li> </ul>
--	--	---

		<p>stabile Erkrankung (Stable Disease (SD)) über <math>\geq 3</math> Monate seit Woche 12 (SD zu Woche 24) während der Induktionsphase mit einer anschließend vom Prüfarzt bestätigten Progression der Erkrankung (per irRC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Belastung durch unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten oder eine Dosisverzögerung von <math>\geq 60</math> Tagen verlangten</li> <li>• Kein Abbruch der verblindeten Studienmedikation aus jeglichem Grund</li> <li>• Adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion, belegt anhand folgender Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Leukozytenzahl (White Blood Cell Count, WBC) <math>\geq 2500/\mu\text{L}</math></li> <li>– Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>– Blutplättchenzahl <math>\geq 75 \times 10^3/\mu\text{L}</math></li> <li>– Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dL</li> <li>– Kreatinin <math>\leq 2,5</math> x oberer Normalwert (Upper Limit of Normal, ULN)</li> <li>– Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 3</math> x ULN für Patienten ohne Lebermetastasen; <math>\leq 5</math> x ULN für Patienten mit Lebermetastasen</li> <li>– Bilirubin <math>\leq 3</math> x ULN (ausgenommen Patienten mit Gilbert's Syndrome)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäres okulares Melanom</li> <li>• Aktive Hirnmetastasen mit neurologischen Symptomen oder dem Bedarf einer Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden</li> <li>• Vorbelastung durch, oder aktive Autoimmunerkrankungen oder unkontrollierte Infektionskrankheit</li> <li>• Jegliche maligne Erkrankung, von welcher der Patient weniger als 2 Jahre krankheitsfrei war, mit Ausnahme von ausreichend behandelten und geheilten Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom, oberflächlichem</li> </ul>
--	--	--

		<p>Blasenkarzinom oder in-situ Zervixkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegangene Therapie mit einem BRAF-Inhibitor, CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- oder CD-137-Antagonisten</li> <li>• Gleichzeitige Behandlung mit jeglicher Art von Onkologika, immunsuppressiven Medikamenten, Operation oder Strahlentherapie oder chronische Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (zur Behandlung von Krebs und von nicht mit Krebs assoziierten Erkrankungen)</li> <li>• Weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmter Begleitmedikation</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 21 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Arm 1: Ipilimumab (3 mg/kg)</u> Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht in insgesamt 4 intravenösen Infusionen über 90 Minuten jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen (Wochen 1 (Tag 1), 4 (Tag 22), 7 (Tag 43) und 10 (Tag 64))</p> <p><u>Arm 2: Ipilimumab (10 mg/kg)</u> Ipilimumab 10 mg/kg Körpergewicht in insgesamt 4 intravenösen Infusionen über 90 Minuten jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen (Wochen 1 (Tag 1), 4 (Tag 22), 7 (Tag 43) und 10 (Tag 64)) verabreicht.</p> <p>Eine Behandlung von Patienten mit Ipilimumab wurde so lange fortgesetzt, bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per immune-related Response Criteria, irRC), bis zum Eintritt inakzeptabler Toxizität oder bis zum Patientenwunsch des Abbruchs der Therapie.</p> <p>Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Eine Verzögerung der Behandlung war bei Vorliegen von UE nach Entscheidung des Prüfarztes möglich. Eine Dosisverzögerung von <math>\geq 60</math> Tagen führte zum Behandlungsabbruch.</p> <p>Für Patienten mit initialem objektiven Ansprechen (partiell Ansprechen (Partial Response, PR) oder komplettes Ansprechen</p>

		<p>(Complete Response, CR)) (Bestätigung nicht zwingend) oder stabiler Erkrankung (Stable Disease, SD) über <math>\geq 3</math> Monate seit Woche 12 (SD zu Woche 24) während der Induktionsphase und einer anschließend vom Prüfarzt bestätigten Progression der Erkrankung (per irRC) war ein erneuter Behandlungskurs mit analoger Intervention (4 Zyklen Ipilimumab 3 mg/kg oder 10 mg/kg entsprechend der initialen Behandlungsphase) möglich.</p> <p>Die erneute Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per immune-related Response Criteria, irRC), bis zum Eintritt inakzeptabler Toxizität oder bis zum Patientenwunsch des Abbruchs der Therapie.</p> <p>Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Eine Verzögerung der erneuten Behandlung war bei Vorliegen von UE nach Entscheidung des Prüfarztes möglich. Eine Dosisverzögerung von <math>\geq 60</math> Tagen führte zum Behandlungsabbruch.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) (3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab)</u></li> </ul> <p>OS ist definiert als Zeit zwischen Beginn der Behandlung mit Ipilimumab und Tod aus jeglichem Grund. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach Ende der Behandlungsphase alle 12 Wochen persönlich oder per Telefonkontakt bis zur Analyse des primären Endpunkts (Gesamtüberleben), danach alle 24 Wochen.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Für die Bewertung der auf dem Ansprechen basierenden sekundären Endpunkte wurden die modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (mWHO) herangezogen. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) (3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab)</u></li> </ul>

		<p>PFS ist definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung mit Ipilimumab bis zur Progression der Erkrankung oder Tod, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Beste Gesamtansprechrage (Best Overall Response Rate, BORR) (3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab)</u> BORR ist definiert als Anteil randomisierter Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) an allen randomisierten Patienten.</li> <li>• <u>Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) (3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab)</u> DCR ist definiert als Anteil randomisierter Patienten mit komplettem Ansprechen (Complete Response, CR), partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) oder stabiler Erkrankung (Stable Disease, SD) an allen randomisierten Patienten.</li> <li>• <u>Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response, DOR) (jeweils für 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab)</u> DOR ist definiert als die Zeit von der Beurteilung eines kompletten oder partiellen Ansprechens bis zur Progression der Erkrankung oder Tod, je nachdem, was sich zuerst ereignet.</li> <li>• <u>Dauer der stabilen Erkrankung (Duration of Stable Disease, DoSD) (jeweils für 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab)</u> DoSD ist definiert als die Zeit von der Beurteilung einer stabilen Erkrankung bis zur Progression der Erkrankung oder Tod, je nachdem, was sich zuerst ereignet.</li> <li>• <u>Langzeit-Nachbeobachtung zum OS/Überlebensraten (jeweils für 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab)</u> Jährliche Erhebung bis 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers</li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS bei Patienten mit Hirnmetastasen (jeweils für 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab)</li> <li>• <u>Sicherheit und Verträglichkeit (jeweils für 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todesfälle</li> <li>- Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE und SUE)</li> <li>- Arzneimittelnebenwirkungen (NW) und schwerwiegende NW</li> <li>- Therapieabbrüche wegen UE</li> <li>- Mit dem Immunsystem in Verbindung stehende UE (immune-related adverse events, irUE)</li> <li>- Immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (immune-mediated adverse reactions, imUR)</li> <li>- Vitalparameter</li> <li>- Klinische Labormesswerte</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 kodiert. UE und Laborwerte wurden nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Grade, Version 3.0 klassifiziert. Für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden jeweils alle Ereignisse bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) bzw. bis 90 Tage nach der letzten Behandlung der Re-Induktionsphase erfasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D (jeweils für 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab)</li> <li>• Immunogenität von Ipilimumab</li> <li>• Biomarker</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <p>Für die Bewertung der auf dem Ansprechen basierenden explorativen Endpunkte wurden die immune-related Response Criteria (irRC) herangezogen. Die irRC wurden auch für Entscheidungen zur Studienbehandlung (Abbruch oder Fortführen) herangezogen.</p>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab)</li> <li>• BORR (3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab)</li> <li>• DCR (3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab)</li> <li>• DOR und DoSD (jeweils für 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab)</li> </ul> <p>Tumorbeurteilungen werden zum Zeitpunkt des Screenings, zur Woche 12, 16 und 24 nach Randomisierung durchgeführt und nachfolgend alle 12 Wochen bis zum vom Prüfarzt bestätigten Krankheitsprogress (per irRC), inakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderen Gründen. Die Tumorbeurteilung zu Woche 12 ist aufgrund des Wirkmechanismus von Ipilimumab von besonderer Bedeutung, da eine durch Ipilimumab induzierte Immunantwort die Grundlage für ein klinisches Ansprechen ist. So schließt eine frühe Progression (d.h. vor Woche 12) eine Bewertung eines kompletten oder partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung zu Woche 12 nicht aus. Hingegen schließt eine bestätigte Progression zu oder nach Woche 12 ein nachfolgendes komplettes oder partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung aus.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt OS und den Vergleich von 3 mg/kg Ipilimumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab bezieht. Die erforderliche Fallzahl wurde mit 700 Patienten für eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 (je 350 Patienten) in die beiden Studienarme berechnet.</p> <p>Mit einer Fallzahl von 700 Patienten kann für den Endpunkt OS bei 540 Todesfällen und einem Hazard Ratio (HR) von 0,744 ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem 2-seitigen log-rank-Test und einem Typ I-Fehler von 0,05 mit einer Power von rund 90 % erreicht werden. Die Powerabschätzung für den Vergleich basierte auf einer Simulation, bei der das HR für die Schätzung der Überlebenszeit</p>

		<p>abschnittsweise in das Simulations-Modell aufgenommen wurde. Dabei wurde ein HR von 1,0 für <math>\leq 8</math> Monate und eine HR von 0,56 für <math>&gt; 8</math> Monate für den Vergleich der Behandlungen angenommen. Basierend auf dieser Simulation ergab sich eine mediane Überlebenszeit für die 3 mg/kg Ipilimumab-Gruppe und 10 mg/kg Ipilimumab-Gruppe von 12 bzw. 15,2 Monaten. Die aus der Simulation abgeleiteten 2-Jahres-Überlebensraten betragen 25 % und 38 % für die 3 mg/kg Ipilimumab- bzw. 10 mg/kg Ipilimumab-Gruppe. Die auf der Simulation basierenden HR mit minimaler statistischer Signifikanz beträgt 0,84.</p> <p>Unter der Annahme, dass die Rekrutierung der 700 randomisierten Patienten mindestens 22 Monate dauert, würde die Anzahl von 540 Todesfällen nach 44 Monaten nachdem der erste Patient randomisiert wurde, erreicht werden.</p> <p>Die tatsächliche Studiendauer ist jedoch abhängig von der eingetretenen Anzahl an OS-Ereignissen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interims-OS-Analyse war nach Erreichen von 67 % (360 Todesfälle) der vorab definierten OS-Gesamtereignisse geplant. Mit dem Amendment 11 vom 24.06.2013 wurde die Interimsanalyse entfernt. Dies war darin begründet, dass die Rekrutierung der Patienten statt geplant 22 Monaten nur weniger als 5 Monate dauerte. Daher wäre das OS-Follow-up zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse noch zu kurz und der Sponsor entschied sich, auf die finale OS-Analyse zu warten (dann hatten alle Patienten ein OS-Follow-up von mindestens 2 Jahren).
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierung in die 2 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c ohne Hirnmetastasen vs. M1c mit Hirnmetastasen), vorheriger Behandlung des metastasierten Melanoms (ja vs. nein) und ECOG Performance Status (0 vs. 1).</p> <p>Permutierte Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratum mittels IVRS.</p>

<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Einwilligungserklärung erhielten die Patienten eine „subject number“ durch ein IVRS. Sofern alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten durch das IVRS stratifiziert randomisiert.  Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Patienten in die Studie und Zuteilung der „subject number“ mittels Interactive voice response system (IVRS). Bei Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten via IVRS randomisiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. b) Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. c) Prüfarzte, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u.a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse verblindet.  In jedem Studienzentrum gab es einen nicht-verblindeten Pharmazeuten zur Beaufsichtigung der Medikamentenbereitstellung und der nicht-verblindeten Studiendokumentation. Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee (DMC)) hatte Zugang zu Berichten unverblindeter Studiendaten.  Bestimmte Bioanalytiker von B-MS waren unverblindet, um unnötige bioanalytische Probenuntersuchungen zu minimieren.  Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten beider Gruppen erhielten in einem identischen Behandlungszyklus jeweils entweder 3 mg/kg Ipilimumab oder 10 mg/kg Ipilimumab.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die formale OS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl nach Erreichen von 540 Todesfällen geplant. Für den Vergleich des OS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen eine Power von etwa 90 %, ein HR von 0,744 bei einem 2-seitigen log-rank-Test mit Typ-I-Fehler von 0,05 zu entdecken.</p> <p>Bei signifikantem Ergebnis zum OS war eine hierarchische Testung der sekundären Endpunkte in folgender Reihenfolge vorgesehen: PFS nach mWHO, BORR nach mWHO, DCR nach mWHO. Die Methode der hierarchischen Testung gewährte ein Gesamt-alpha-level von 0,05 für die Studie.</p> <p>Bei diskreten Variablen wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten in jeder Kategorie je nach Behandlungsarm gruppiert und summiert. Für kontinuierliche Variable wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum je nach Behandlungsarm bestimmt.</p> <p><b>Wirksamkeit</b></p> <p>Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 2-seitiges 95 %-Konfidenzintervall wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.</p> <p>Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. OS 12 Monate) leiten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung mit den korrespondierenden log-log-transformierten Konfidenzintervallen ab.</p> <p>Die Primäranalyse des OS und die PFS-Analyse wurden als 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach Metastasierung, vorheriger Behandlung des metastasierten Melanoms und ECOG Performance Status im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 95 %-Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Modellierung mit der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate, stratifiziert nach den genannten Faktoren, errechnet.</p> <p>Die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Beste Gesamtansprechrage (BORR) wurden mit korrespondierendem 2-seitigem 95 %-</p>

		<p>Konfidenzintervall dargestellt, berechnet nach der Clopper-Pearson Methode. Die Differenzen der BORR und DCR zwischen zwei Behandlungsarmen und ihre 2-seitigen Konfidenzintervalle wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Metastasierung, vorherige Behandlung des metastasierten Melanoms und ECOG Performance Status. Die Endpunkte (DOR und DoSD) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 95%-Konfidenzintervall wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet</p> <p>Die Daten aus EORTC QLQ C-30 und EQ-5D wurden jeweils nach Zeitpunkt und für jede Behandlungsgruppe in deskriptiver Statistik als Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 1. und 3. Quartil, Minimum, Maximum) zusammengefasst. Es wurden alle randomisierten Patienten in die Analyse eingeschlossen, die einen Wert zu Baseline und einen Wert zum jeweiligen Zeitpunkt hatten.</p> <p><b>Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <p>Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse zur Sicherheit eingeschlossen (All Treated-Population). Alle Daten zur Sicherheit wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Alle Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden deskriptiv für den schwersten Grad, klassifiziert gemäß NCI CTCAE, Version 3.0 nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms, PT) und kodiert gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1, dargestellt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es waren verschiedene modifizierte PFS und BORR Sensitivitätsanalysen geplant. Hinsichtlich OS waren Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen geplant.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Total n = 727 3 mg/kg Ipilimumab n = 362 10 mg/kg Ipilimumab n = 365 b) Total n = 726 3 mg/kg Ipilimumab n = 362 10 mg/kg Ipilimumab n = 364 c) Total n = 727 3 mg/kg Ipilimumab n = 362 10 mg/kg Ipilimumab n = 365
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>3 mg/kg Ipilimumab</b> Randomisiert n = 362</p> <p><b>Induktionsphase</b> Behandelt n = 362 Nicht behandelt n = 0 Beendigung Induktionsphase n = 130 Therapieabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 18.03.2016: n = 232 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progress n = 155</li> <li>• Toxizität n = 36</li> <li>• UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 9</li> <li>• Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 2</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 9</li> <li>• Tod n = 17</li> <li>• Andere Gründe n = 4</li> </ul> <p><b>Re-Induktionsphase</b> Behandelt n = 32 Beendigung Re-Induktionsphase n = 17 Therapieabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 18.03.2016: n = 15 Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progress n = 14</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 1</li> </ul> <p><b>10 mg/kg Ipilimumab</b> Randomisiert n = 365</p> <p><b>Induktionsphase</b> Behandelt n = 364 Nicht behandelt n = 1 Gründe:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 1</li> </ul> <p>Beendigung Induktionsphase n = 128 Therapieabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 18.03.2016: n = 236</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progress n = 109</li> <li>• Toxizität n = 86</li> <li>• UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 13</li> <li>• Tod n = 24</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 3</li> <li>• Lost to Follow up n = 1</li> </ul> <p><b>Re-Induktionsphase</b></p> <p>Behandelt n = 23 Beendigung Re-Induktionsphase n = 9 Therapieabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 18.03.2016: n = 14</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progress n = 6</li> <li>• Toxizität n = 5</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 1</li> <li>• Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1</li> <li>• Andere Gründe n = 1</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Start der Studie 02/2012, Beginn und Ende der Studienaufnahme der Patienten: 03/2012 – 08/2012, Der letzte Patient, die erste Behandlung: 08/2012, Der letzte Patient, die letzte Visite/Studienende: 02/2016 Datenbankschluss: 18.03.2016. Minimum Follow-up zu Datenbankschluss: ~ 43 Monate</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete nach Erreichen der vorab definierten Anzahl an OS-Ereignissen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		
<p>AJCC= American Joint Committee on Cancer; ALC = Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count); ALT = Alanin-Aminotransferase; ANC = Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); AST = Asparat Transaminase (Aspartate Transaminase); BORR = Rate des besten Ansprechens insgesamt (Best Overall Response Rate); BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTLA-4 =</p>		

zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DCR = Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DMC = Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee); DOR = Dauer von objektivem Ansprechen (Duration of Objective Response); DoSD = Dauer der stabilen Erkrankung (Duration of Stable Disease); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FOCBP = Frauen im gebärfähigem Alter (Females of Child Bearing Potential); HLA = Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen); imUR = Immunvermittelte unerwünschte Reaktion(en) (Immune-mediated Adverse Reactions); HR = Hazard Ratio; irRC = Immune-related Response Criteria; irUE = im Zusammenhang mit dem Immunsystem stehende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (Immune-related Adverse Events); IVRS = Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System); kg= Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; MW = Mittelwert; mWHO = modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (Modified World Health Organization Criteria); NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse events; NW = Arzneimittelnebenwirkung; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD = Pharmakodynamik (Pharmacodynamic); PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (Serious Adverse Event); SD = Stabile Erkrankung (Stable Disease); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); ULN = Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); WBC = Leukozytenzahl (White Blood Cell Count)

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

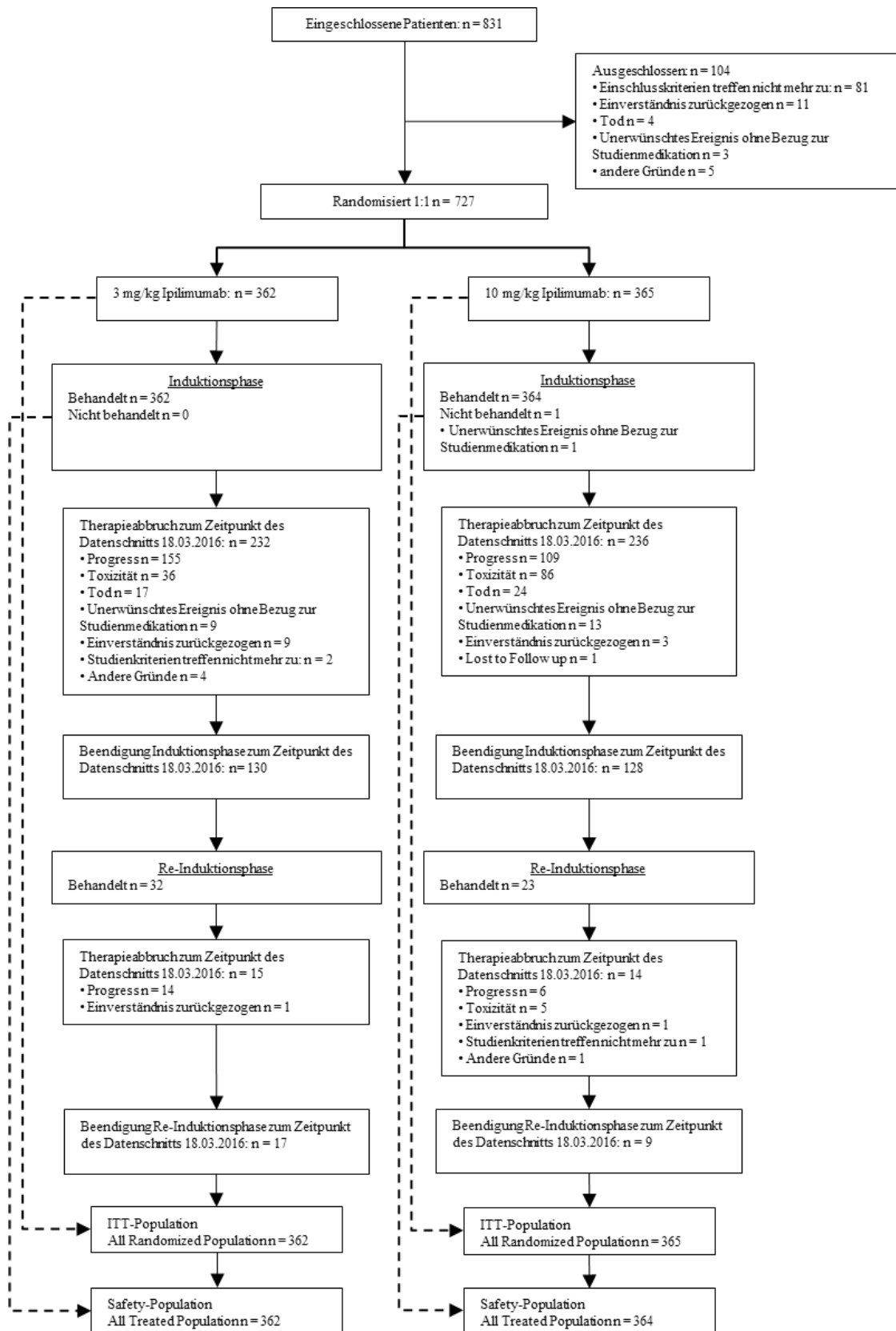


Abbildung 11: Flow-Chart für Studie CA184-169

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

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

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

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA184-178

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen – CA184-178**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for Study CA184178 A Phase 2 Study Of Ipilimumab In Children And Adolescents (12 To <18 Years) With Previously Treated Or Untreated, Unresectable Stage III Or Stage IV Malignant Melanoma Report Date: 16 Nov 2016	A
Georger et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. European Journal of Cancer 86 (2017) 358-363. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.032.	B
Georger et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. European Journal of Cancer 86 (2017) 358-363. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.032. Supplementary Appendix	C
Clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma (CheckMate 184-178); Full Text View + Study Results. 2017. Available from: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696045</a> .	D
ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma; Full Text View + Study Results. 2017. Available from: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01696045">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01696045</a> .	E
EUCTR. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma, Revised Protocol 01 incorporating Amendment 04 + Protocol Amendment 03 Germany-specific dated 02-Jul-2013, revised EMA PIP P/0093/2014 (dated 07Apr2014 ). 2017. Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002249-39/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002249-39/DE</a> .	F
PharmNet.Bund. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma Revised Protocol 01 incorporating Amendment 04+ Protocol Amendment 03 Germany-specific dated 02-Jul-2013 revised EMA PIP P/0093/2014 (dated 07 Apr 2014 ). 2017. Available from: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> .	G

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie.

A

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**  **unklar**  **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**  **unklar**  **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. In der Studie gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg). Die beiden Gruppen waren aber nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt. Insgesamt kann daher keine Beurteilung der zeitlichen Parallelität der Gruppen vorgenommen werden.

A

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**  **unklar**  **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja  unklar  nein

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

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. In der Studie gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg). Die beiden Gruppen waren aber nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt. Insgesamt kann daher keine Beurteilung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren vorgenommen werden.

A

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie.

A

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie.

A

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja  unklar  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.  
A, B, C, D, E, F, G

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. In der Studie gab es zwar 2 Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen Ipilimumab behandelt wurden (3 mg/kg und 10 mg/kg). Die beiden Gruppen waren aber nicht für einen Vergleich *a priori* geplant, sondern es war zunächst nur die Intervention mit 10 mg/kg Ipilimumab vorgesehen. Mit dem Amendment 04 im Mai 2014 wurde die Dosierung an die zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Erwachsenen-Dosierung von 3 mg/kg angepasst. Die Anpassung der Dosierung erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken. Die Patienten, die bereits mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden weiter mit dieser Dosierung behandelt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns wird jedoch keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

A, B, C, D, E, F, G

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns wird jedoch keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

A, B, C, D, E, F, G

---

**Endpunkt: Mortalität – Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben irrelevant, da dieser objektiv nach den definierten mWHO-Kriterien beurteilt wird.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

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

---

Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben irrelevant, da dieser objektiv nach den definierten mWHO-Kriterien beurteilt wird. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns wird jedoch keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

A, B, C, D, E, F, G

---

**Endpunkt: Mortalität – Objektives Ansprechen (BOR, BORR, DCR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**    **unklar**    **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des Endpunkts Objektives Ansprechen irrelevant, da dieser objektiv nach den definierten mWHO-Kriterien beurteilt wird.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**    **unklar**    **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des Endpunkts Objektives Ansprechen irrelevant, da dieser objektiv nach den definierten mWHO-Kriterien beurteilt wird. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns wird jedoch keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

A, B, C, D, E, F, G

---

**Endpunkte: Verträglichkeit****Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE), Arzneimittelnebenwirkungen (NW), mit dem Immunsystem in Verbindung stehende UE (irUE), immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine nicht randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns der Studie CA184-178 kann keine Beurteilung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips vorgenommen werden. Alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, wurden behandelt und gingen in die Analyse ein. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des nicht randomisierten, einarmigen Studiendesigns wird jedoch keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

A, B, C, D, E, F, G

---

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA184-169

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen – CA184-169**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for CA184169 A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Report Date: 29-Sep-2016	A
Addendum 01 to the Final Clinical Study Report for Study CA184-169 Abbreviated Report A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Report Date: 07-Dec-2016	B
Ascierto et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus Ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017 May;18(5):611-622. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30231-0. Epub 2017 Mar 27.	C
Ascierto et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus Ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017 May;18(5):611-622. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30231-0. Epub 2017 Mar 27. Supplementary Appendix	D
Clinicaltrials.gov. Phase 3 Trial in Subjects With Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab Versus 10 mg/kg Ipilimumab; Full Text View + Study Results. 2017. Available from: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01515189">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01515189</a> .	E
ICTRP WHO. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific; Full Text View + Study Results. 2017. Available from: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004029-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004029-28-DE</a> .	F
EUCTR. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated	G

<p>Unresectable or Metastatic Melanoma, Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific. 2017. Available from: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004029-28/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004029-28/DE</a>.</p>	
<p>PharmNet.Bund. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific. 2017. Available from: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>.</p>	H

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

CA184-169 ist eine randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie, bei der therapienaive (nicht vorbehandelte) oder vorbehandelte volljährige Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV im Verhältnis von 1:1 auf die folgenden 2 Behandlungsarme randomisiert wurden: 3 mg/kg Ipilimumab (Arm 1) oder 10 mg/kg Ipilimumab (Arm 2).

A

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**  **unklar**  **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in 2 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c ohne Hirnmetastasen vs. M1c mit Hirnmetastasen), vorherige Behandlung des metastasierten Melanoms (ja vs. nein) und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0 vs. 1). Es wurde die permutierte Blockrandomisierung angewendet.

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**  **unklar**  **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**  **unklar**  **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) im Verhältnis von 1:1 auf die 2 Behandlungsarme 3 mg/kg Ipilimumab und 10 mg/kg Ipilimumab randomisiert.

A

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

ja  unklar  nein

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

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja  unklar  nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

CA184-169 ist eine randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) mittels der permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfer, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben grundsätzlich als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Endpunkt: Mortalität – Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben grundsätzlich als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Endpunkt: Mortalität – Objektives Ansprechen (BOR, BORR, DCR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**    **unklar**    **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**    **unklar**    **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**    **unklar**    **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Objektives Ansprechen grundsätzlich als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn der Skalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn der Skalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

## Endpunkt: Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

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

---

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

### Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

#### 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüferärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungsgruppenzuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

---

#### 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

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

---

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn der Skalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A

---

#### 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn der Skalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Endpunkt: Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Indexwert****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Indexwertes berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja  nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der beobachteten mittleren Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Indexwertes berücksichtigt werden. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D Indexwert als hoch eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

### Endpunkte: Verträglichkeit

**Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE), Arzneimittelnebenwirkungen (NW), mit dem Immunsystem in Verbindung stehende UE (irUE), immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei CA184-169 waren die Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war.

A

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen der Endpunkte wurde auf Basis der All Treated-Population durchgeführt, in der alle bzw. fast alle randomisierten Patienten enthalten waren: 3 mg/kg Ipilimumab: 362/362 (100,0 %) und 10 mg/kg Ipilimumab: 364/365 (99,7 %). Der nicht-enthaltene Patient wurde nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der Behandlung durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F, G, H

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analysen der Endpunkte wurden auf Basis der All Treated-Population durchgeführt, in der alle bzw. fast alle randomisierten Patienten enthalten waren: 3 mg/kg Ipilimumab: 362/362 (100,0 %) und 10 mg/kg Ipilimumab: 364/365 (99,7 %). Der nicht-enthaltene Patient wurde nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der Behandlung durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Verträglichkeit grundsätzlich als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials hinsichtlich des in der RCT CA184-169 durchgeführten Vergleichs ist für das vorliegende Dossier allerdings nicht relevant, da nicht die vergleichenden Daten der RCT dargestellt werden, sondern eine rein deskriptive, nicht-vergleichende Darstellung der Ergebnisse je Behandlungsarm im Rahmen des Evidenztransfers erfolgt.

A, B, C, D, E, F, G, H

---



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---



---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---