Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (Yervoy®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4D

Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Nivolumab

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **17**
Abkürzungsverzeichnis **24**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **28**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 29
4.2 Methodik 53
4.2.1 Fragestellung 53
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 57
4.2.3 Informationsbeschaffung 61
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 61
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 62
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 63
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 64
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 68
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 68
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 69
4.2.5.3 Meta-Analysen 79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 82
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 88
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 94
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 96
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 96
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 100
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 102
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 104
4.3.1.2.1.1 Studie CA209-067 121
4.3.1.2.1.2 Studie CA209-038 125
4.3.1.2.1.3 Studie CA209-170 128
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 132
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 134
4.3.1.3.1 D: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab 135
4.3.1.3.1.1 Endpunkte – RCT 135

4.3.1.3.1.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 271
4.3.1.3.2 D1: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor, Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib ... 315
4.3.1.3.3 D2: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab ... 316
4.3.1.3.3.1 Endpunkte – RCT ... 316
4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 438
4.3.1.3.4 D3: Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit patientenindividueller Therapie ... 482
4.3.1.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 483
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 496
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 496
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 496
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 496
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 497
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 497
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 499
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 500
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 500
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 500
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 501
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 501
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 502
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 502
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 502
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 503
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 503
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 503
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 504
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 504
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 505
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 505
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 510
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 537
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 537
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 537
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 538
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 538

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 538
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 540
4.7 Referenzliste 541
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 550
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 557
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 560
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 561
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 642
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 677
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen für Endpunkte Verträglichkeit 722

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung 31

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-038 36

Tabelle 4-3: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1 41

Tabelle 4-4: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung 59

Tabelle 4-5: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen (RCT CA209-067) 89

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation malignes Melanom 97

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CA209-067 110

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CA209-038 – Gesamtpopulation (Fragestellung D) 112

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CA209-038 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) 115

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CA209-170 117

Tabelle 4-16: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT CA209-067 118

Tabelle 4-17: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT CA209-038 119

Tabelle 4-18: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT CA209-170 (Datenschnitt vom 28.08.2017) 121

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität 136
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)..... 137
Tabelle 4-23: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 138
Tabelle 4-24: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 141
Tabelle 4-25: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 143
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 145
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 148
Tabelle 4-28: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 152
Tabelle 4-29: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für die Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D)..... 155
Tabelle 4-30: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 156
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 158
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-038 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) 163
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 165
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen)..... 165
Tabelle 4-35: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D)..... 168
Tabelle 4-36: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen)..... 169
Tabelle 4-37: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) – PFS-Raten nach 6 Monaten 170
Tabelle 4-38: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen) – PFS-Raten nach 6 Monaten 170
Tabelle 4-39: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 174

Tabelle 4-40: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen) ... 175

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ... 179

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotentials für Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 181

Tabelle 4-43: Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) ... 182

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) ... 184

Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) ... 187

Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) ... 189

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ... 201

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 202

Tabelle 4-49: Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) ... 203

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (MMRM) ... 207

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) ... 208

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) ... 209

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ... 216

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 218

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) ... 219

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 220

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 222

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität (Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D) 233

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 235

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 236

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 237

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 238

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 243

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 250

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 253

Tabelle 4-66: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfasster UE (inkl. Progress) 254

Tabelle 4-67: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 255

Tabelle 4-68: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 256

Tabelle 4-69: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Arzneimittelnebenwirkungen) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW 261

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 262

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Arzneimittelnebenwirkungen) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Inzidenzen der NW seit Therapiebeginn 264

Tabelle 4-72: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-067) 271

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 276

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 277

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 278

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 279

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (MMRM) 281

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 282

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 284

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 284

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 287

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 289

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 290

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 290

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 292

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 293

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 296

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 298

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (MMRM) 299

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM) 301

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (MMRM)..... 303

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)..... 304

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)..... 305

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Verträglichkeit – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 307

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Jegliches UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung..... 308

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung..... 310

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung..... 311

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung..... 313

Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität 318

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)..... 319

Tabelle 4-101: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2)..... 320

Tabelle 4-102: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation) .. 324

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 326

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 329

Tabelle 4-105: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)..... 333

Tabelle 4-106: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)..... 337

Tabelle 4-107: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 338

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 340

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 345

Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ... 349

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotentials für Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 351

Tabelle 4-112: Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 352

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) ... 355

Tabelle 4-114: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 357

Tabelle 4-115: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 359

Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ... 371

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 372

Tabelle 4-118: Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D1) ... 373

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) ... 377

Tabelle 4-120: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 378

Tabelle 4-121: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 379

Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ... 386

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 388

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) ... 389

Tabelle 4-125: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 390

Tabelle 4-126: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 392

Tabelle 4-127: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität (Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D) ... 403

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 405

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) ... 406

Tabelle 4-130: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 407

Tabelle 4-131: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 408

Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit ... 413

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 419

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung ... 422

Tabelle 4-135: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkte Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfasster UE (inkl. Progress) ... 423

Tabelle 4-136: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 424

Tabelle 4-137: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 425

Tabelle 4-138: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Arzneimittelnebenwirkungen) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW ... 430

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung ... 431

Tabelle 4-140: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-067) ... 438

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) . 443

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 444

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 445

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 446

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 448

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 450

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt -Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 452

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) (MMRM)..... 453

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)..... 455

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 458

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 460

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für den Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 461

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 462

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 463

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 465

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 467

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für den Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) 468

Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) (MMRM)..... 470

Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für den Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) ... 472

Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für den Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) ... 473

Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für den Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM) ... 473

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Verträglichkeit – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) ... 475

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Jegliches UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung ... 476

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung ... 478

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung ... 479

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung ... 479

Tabelle 4-167: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 497

Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 497

Tabelle 4-169: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 498

Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 498

Tabelle 4-171: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 499

Tabelle 4-172: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 501

Tabelle 4-173: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 501

Tabelle 4-174: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 502

Tabelle 4-175: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 503

Tabelle 4-176: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-0368 ... 512

Tabelle 4-177: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für die BRAF-V600-Teilpopulation/ Fragestellung D1 ... 534

Tabelle 4-178: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 537

Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-067 642

Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-038 657

Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-170 666

Tabelle 4-182 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-067 678

Tabelle 4-183 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-038 695

Tabelle 4-184 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-170 704

Tabelle 4-185: Zusatzanalyse 4: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 722

Tabelle 4-186: Zusatzanalyse 5: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 726

Tabelle 4-187: Zusatzanalyse 6: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 728

Tabelle 4-188: Zusatzanalyse 4: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 734

Tabelle 4-189: Zusatzanalyse 5: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 739

Tabelle 4-190: Zusatzanalyse 6: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) 741

Tabelle 4-191: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 746

Tabelle 4-192: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen 750

Tabelle 4-193: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 und 4 gepoolt 757

Tabelle 4-194: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 761

Tabelle 4-195: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen 763

Tabelle 4-196: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 und 4 gepoolt 765

Tabelle 4-197: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 768

Tabelle 4-198: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen 769

Tabelle 4-199: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 und 4 gepoolt 770

Tabelle 4-200: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3 771

Tabelle 4-201: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen 777

Tabelle 4-202: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3 und 4 gepoolt 782

Tabelle 4-203: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3. 790

Tabelle 4-204: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 4. 791

Tabelle 4-205: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3 und 4 gepoolt 792

Tabelle 4-206: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) – Studienteil 3 794

Tabelle 4-207: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen 795

Tabelle 4-208: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) – Studienteil 3 und 4 gepoolt 796

Tabelle 4-209: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Arzneimittelnebenwirkungen nach CTCAE-Schweregrad aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Inzidenzen der NW seit Therapiebeginn 797

Tabelle 4-210: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen (SNW) nach CTCAE-Schweregrad aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Inzidenzen der SNW seit Therapiebeginn 802

Tabelle 4-211: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für Todesursachen in CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 804

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018) 147

Abbildung 4-3: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)..... 150

Abbildung 4-4: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – 85 %-Konfidenzintervalle (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)..... 151

Abbildung 4-5: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 154

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3..... 160

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 4: Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen 161

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 und 4 gepoolt..... 162

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) 166

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen)..... 167

Abbildung 4-11: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des intrakraniellen progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)..... 172

Abbildung 4-12: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des intrakraniellen progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen) 173

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – 95 %-KI für Meta-Analyse 177

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – 95 %-KI für Meta-Analyse 178

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – 85 %-KI für Meta-Analyse 178

Abbildung 4-16: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 191

Abbildung 4-17: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 192

Abbildung 4-18: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 193

Abbildung 4-19: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 194

Abbildung 4-20: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 195

Abbildung 4-21: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 196

Abbildung 4-22: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 197

Abbildung 4-23: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 198

Abbildung 4-24: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 199

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 200

Abbildung 4-26: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MID 7 Punkte) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 211

Abbildung 4-27: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MID 10 Punkte) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 212

Abbildung 4-28: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 214

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 215

Abbildung 4-30: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 224

Abbildung 4-31: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 225

Abbildung 4-32: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 226

Abbildung 4-33: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 227

Abbildung 4-34: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 228

Abbildung 4-35: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 229

Abbildung 4-36: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 231

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 232

Abbildung 4-38: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 239

Abbildung 4-39: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 241

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 242

Abbildung 4-41: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 259

Abbildung 4-42: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – Behandlung mit Nivolumab (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) ... 260

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Jegliches UE aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D ... 266

Abbildung 4-44: Meta-Analyse für UE Grad 3-4 aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D ... 266

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Schwerwiegende UE (SUE) aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D ... 267

Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D ... 267

Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Jegliches UE aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D ... 268

Abbildung 4-48: Meta-Analyse für UE Grad 3-4 aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D ... 268

Abbildung 4-49: Meta-Analyse für Schwerwiegende UE (SUE) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D ... 269

Abbildung 4-50: Meta-Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D ... 269

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2017) ... 328

Abbildung 4-52: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018) ... 331

Abbildung 4-53: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – 85 %-Konfidenzintervalle (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018) ... 332

Abbildung 4-54: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) ... 335

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3 ... 342

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 4: Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen ... 343

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3 und 4 gepoolt ... 344

Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2 – 95 %-KI für Meta-Analyse 347

Abbildung 4-59: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2 – 85 %-KI für Meta-Analyse 348

Abbildung 4-60: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) ... 361

Abbildung 4-61: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 362

Abbildung 4-62: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) ... 363

Abbildung 4-63: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) ... 364

Abbildung 4-64: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 365

Abbildung 4-65: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 366

Abbildung 4-66: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) ... 367

Abbildung 4-67: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) ... 368

Abbildung 4-68: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 369

Abbildung 4-69: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 370

Abbildung 4-70: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MID 7 Punkte) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 381

Abbildung 4-71: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MID 10 Punkte) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 382

Abbildung 4-72: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 384

Abbildung 4-73: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 385

Abbildung 4-74: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 394

Abbildung 4-75: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 395

Abbildung 4-76: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 396

Abbildung 4-77: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 397

Abbildung 4-78: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 398

Abbildung 4-79: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 399

Abbildung 4-80: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 401

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 402

Abbildung 4-82: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 409

Abbildung 4-83: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 411

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 412

Abbildung 4-85: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) – Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017) 428

Abbildung 4-86: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) – Behandlung mit Nivolumab (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)..... 429

Abbildung 4-87: Meta-Analyse für Jegliches UE aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2... 434

Abbildung 4-88: Meta-Analyse für UE Grad 3-4 aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2... 434

Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2..... 435

Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Jegliches UE aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2..... 435

Abbildung 4-91: Meta-Analyse für UE Grad 3-4 aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2..... 436

Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Schwerwiegende UE (SUE) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2..... 436

Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2..... 437

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens aus dem MAIC für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Dabrafenib+Trametinib (DAB+TRAM, links) und Vemurafenib+Cobimetinib (VEM+COBI, rechts) für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1..... 535

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AD	Absolute Differenz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen insgesamt (Best Overall Response)
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAF-mutiert	BRAF-V600-mutiert
BRAF-wildtyp	BRAF-V600-wildtyp
BRAFwt	BRAF-V600-wildtyp
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)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response)
E	Einschlusskriterium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
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
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
Ipi	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRC	Immunvermittelte Ansprechkriterien (immune related response criteria)
IRRC	Unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee (Independent Radiology Review Committee)
irUE	Immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MAPKK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEK	Mitogen-Activated Protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)
MEK/NRAS	Mitogen-Activated Protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
mg	Milligramm
MID	Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference)
ml	Milliliter
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
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
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nivo	Nivolumab
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NW	Arzneimittelnebenwirkung(en)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms)
qm	Quadratmeter
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
RRR	Kehrwert des relativen Risikos
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittlere Differenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
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
TTOR	Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (Time to Objective Response)
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)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health
wt	Wildtyp
ZNS	Zentrales Nervensystem
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

Nivolumab und Ipilimumab sind in Deutschland u.a. als Kombination mit dem jeweils anderen – im Folgenden abgekürzt als „Nivolumab+Ipilimumab“ – zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen zugelassen [1, 2].

In diesem Dossier soll gemäß der Zulassungserweiterung des Anwendungsgebietes von Ipilimumab folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenem“ – Melanom mit 1 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht (KG) kombiniert mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen bzw. 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen [1] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien?

Für den Nachweis des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb (B-MS) die ZVT Nivolumab oder Pembrolizumab, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus, oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib, ebenfalls unabhängig vom Vorbehandlungsstatus (siehe Modul 3D, Abschnitt 3.1.1 und Abschnitt 3.1.2). Diese Einschätzung der Eignung von Nivolumab oder Pembrolizumab als ZVT für die Gesamtpopulation des im Anwendungsgebiet umfassten Patientenkollektivs basiert auf folgender Rationale:

- Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Inhibitoren keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [1]. So zeigt sich in der randomisiert kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Status (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und die Ergebnisse für die Teilpopulationen sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Abschnitt 4.3.1.3). Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Eine retrospektive Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab als Monotherapie bestätigt zudem diesen Befund, da auch diese Untersuchung eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation zeigte [3].

- Die Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus hat dazu geführt, dass diese in aktuellen Leitlinien sowohl für Patienten mit BRAF-

V600-wildtyp-Tumoren als auch mit BRAF-V600-mutierten Tumoren empfohlen werden, und zwar unabhängig vom Vorbehandlungsstatus der Patienten. Die Eignung dieser Arzneimittel für die Gesamtpopulation ist somit nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bestätigt und daher sind sie als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet anzusehen [4-8].

- Da bislang keine Daten zur besten sequenziellen Therapie von BRAF-V600-mutierten Tumoren vorliegen, stellen für diese Patientengruppe sowohl eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Therapie als auch eine BRAF-Inhibitor-basierte Therapie gleich geeignete Behandlungsoptionen dar [4-8]. Der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab ist demnach bei BRAF-V600-mutierten Tumoren sowohl als Erstlinien- als auch als Folgetherapie neben dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab und den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen zweckmäßige Vergleichstherapie.

Daher ist eine Unterteilung der Gesamtpopulation nach Teilpopulationen nicht gerechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2.1). Aufgrund der höheren Aussagesicherheit durch eine größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens somit unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus und wird durch die Gesamtpopulation abgeleitet.

Der medizinische Nutzen bzw. medizinische Zusatznutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurde dementsprechend folgendermaßen untersucht:

D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus)
ZVT: **Nivolumab** oder Pembrolizumab oder – bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.

Die vom G-BA geforderten Teilpopulationen werden ergänzend gegenüber den vom G-BA definierten zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien untersucht:

D1: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation),
ZVT: Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.

D2: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation),
ZVT: **Nivolumab** oder Pembrolizumab.

D3: Vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom,
ZVT: eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (mit Ausnahme der Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin).

Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab gemäß Zulassung (1 mg Nivo pro kg KG kombiniert mit 3 mg Ipi pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 240 mg Nivo alle 2 Wochen bzw. 480 mg Nivo alle 4 Wochen)[1]	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	**D: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus):** Nivolumab oder Pembrolizumab[2] Ergänzend: ***D1: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF-V600-mutiertem Tumor:*** *Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.* ***D2: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF-V600-wildtyp-Tumor:*** *Nivolumab oder Pembrolizumab.* ***D3: Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom:*** *Dabrafenib oder Dabrafenib+Trametinib oder Ipilimumab oder Nivolumab oder Pembrolizumab oder Talimogen laherparepvec oder Trametinib oder Vemurafenib oder Vemurafenib+Cobimetinib.*	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den 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

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
A = Ausschlusskriterium; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; E = Einschlusskriterium; Ipi = Ipilimumab; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; MEK = mitogen-activated protein-kinase-Kinase (synonym MAPKK); mg = Milligramm; Nivo = Nivolumab; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (1) Nivolumab wurde ursprünglich in der Körpergewichts-adjustierten Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) zugelassen. Am 23.04.2018 erteilte die EMA die Zulassung für die fixe Dosierung von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen. Gemäß Zulassung der EMA liegt eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Dosisregimes mit dem zuvor zugelassenen Körpergewichts-adjustierten Dosisregime vor, sodass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema vorliegt. Die Intervention „Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab gemäß ursprünglicher Zulassung (1 mg Nivolumab pro kg KG kombiniert mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 3 mg Nivolumab pro kg KG alle 2 Wochen)“ fällt demnach unter das Einschlusskriterium E2. (2) Für die Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Melanom kommen nach Ansicht von B-MS nur Nivolumab oder Pembrolizumab als geeignete ZVT in Frage. Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib stellen zwar nur für Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor eine gleichwertige alternative Therapieoption dar; auf dessen explizite Erwähnung wird für die Gesamtpopulation aber verzichtet, da sie bei den nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren und den vorbehandelten Patienten berücksichtigt werden und somit sichergestellt ist, dass keine relevante Studie übersehen wird.	

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

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe qualitative Ergebnissicherheit gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [9]:

- *Hohe qualitative Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunktes einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotential

- *Mäßige qualitative Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotential

- *Geringe qualitative Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisierten vergleichenden Studie

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

Methodenpapier des IQWiG [9]. Weiterhin wurden gemäß dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG die folgenden Anforderungen zur Klassifizierung herangezogen: Multizentrische Studie, sehr kleiner p-Wert des Effektschätzers, konsistente Ergebnisse innerhalb der Studie und in Teilpopulationen, Subgruppenanalysen sind für alle patientenrelevanten Endpunkte vorhanden [9].

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

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

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

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
  - Krankheitsbedingte Symptome gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30 (EORTC QLQ-C30):
    Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten.
  - Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Live Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D).
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30:
    Physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, gesundheitlicher Status insgesamt.
  - Generische Lebensqualität gemessen mit dem Fragebogen EQ-5D:
    EQ-5D-Index-Wert (utility score).
- **Verträglichkeit**
  - Jegliches Unerwünschtes Ereignis (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegendes UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Bei den Fragestellungen, für die mehr als eine Studie vorlag, wurden Meta-Analysen zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Verträglichkeit durchgeführt. Zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und Lebensqualität wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da für keine dieser Fragestellungen Ergebnisse aus mehr als einer Studie vorlagen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Fragestellung D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit Nivolumab

Der medizinische Zusatznutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zur ZVT Nivolumab wurde anhand der beiden RCT CA209-067 und CA209-038 für patientenrelevante Endpunkte gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nachgewiesen. Die Prüfarzt-gesponserte Studie CA209-170, in der therapienaive und systemisch vorbehandelte, in jedem Falle aber Immunonkologika-naive Patienten mit Hirnmetastasen untersucht werden, wird, wo möglich, ergänzend dargestellt.

In der RCT CA209-067 zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Status (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und die Ergebnisse für die Teilpopulationen sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Abschnitt 4.3.1.3). Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Status einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Bewertung der Teilpopulationen herangezogen und somit aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden. Die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt.

In Tabelle 4-2 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der ZVT Nivolumab für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der noch zu kurzen Beobachtungsdauer für eine valide Aussage zum Gesamtüberleben für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab derzeit ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser basiert auf einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für den Endpunkt Mortalität insgesamt, insbesondere durch einen positiven Trend für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, bei Betrachtung der 85 %-Konfidenzintervalle sogar durch einen statistisch signifikanten Vorteil, sowie einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens und einem verbesserten Ansprechen. Der Nachteil für die Endpunkte Verträglichkeit wirkt sich nicht in einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab aus. Die UE sind in der Regel mit den etablierten Therapiealgorithmen wirksam behandelbar. Ein großer Teil der Patienten profitiert auch nach einem Therapieabbruch wegen UE von einem lang anhaltenden Ansprechen.

Diese Einschätzung entspricht auch derjenigen der EMA, die trotz unreifer Daten zum Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab eine positive Nutzen/Risiko-Bilanz zieht [10, 11].

Fragestellung D1: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF-V600-mutiertem Tumor, Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.

Für die Fragestellung D1 unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten ZVT wurden keine Daten dargestellt, da keine relevante RCT für einen Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab versus Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib identifiziert werden konnte (Abschnitt 4.3.1.1). Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da eine Vernetzung der Evidenz der Checkpoint-Inhibitoren und der BRAF/MEK-Inhibitoren über einen Brückenkomparator nicht möglich war. Direkt vergleichende RCT, die Grundlage eines solchen adjustierten indirekten Vergleichs wären, wurden vom G-BA bereits in vorangegangenen Verfahren aufgrund mangelnder Ähnlichkeit der Studien für einen indirekten Vergleich ausgeschlossen [12]. Beim American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 präsentierten Atkins et al. allerdings Ergebnisse eines Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib+Cobimetinib und Dabrafenib+Trametinib [13]. Die Ergebnisse dieser Analyse stellen den hier vom G-BA geforderten Vergleich dar und werden daher in Tabelle 4-3 ergänzend dargestellt.

Wie oben bereits ausgeführt sind für Nivolumab und Ipilimumab aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. So gibt es weder eine medizinische noch eine auf dem Wirkmechanismus basierende Rationale, die einen unterschiedlichen Effekt vermuten lassen würde. Somit sind nach Ansicht von B-MS auch Nivolumab oder Pembrolizumab neben den vom G-BA definierten Vergleichstherapien gleichwertige geeignete ZVT-Optionen und es gibt keine Rationale für eine Unterteilung der Patientenpopulation nach BRAF-Mutationsstatus. Daher gelten obige Ausführungen zur Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu Fragestellung D (Gesamtpopulation) analog auch für Fragestellung D1.

Fragestellung D2: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab.

Für die Fragestellung D2 sind die Ergebnisse der BRAFwt-Teilpopulation (Abschnitt 4.3.1.3.3) der Studie CA209-067 in Tabelle 4-2 ergänzend zu den Ergebnissen für die Fragestellung D (Gesamtpopulation) dargestellt.

Fragestellung D3: Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit Dabrafenib, Dabrafenib+Trametinib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib+Cobimetinib oder Vemurafenib

Für die Fragestellung D3 wurden keine Daten dargestellt, da keine relevante RCT für einen direkten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bei vorbehandelten Patienten identifiziert werden konnte

(Abschnitt 4.3.1.1). Ein indirekter Vergleich konnte und wurde nicht durchgeführt. In den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 wurden auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. In der Studie CA209-170 ist der Anteil nicht bekannt und Analysen zu dieser Teilpopulation wurden auch nicht publiziert. Bei der Studie CA209-038 handelt es sich um so geringe Fallzahlen (≤ 20 % der schon geringen Patientenzahl), dass auf eine separate Darstellung verzichtet wird.

Nach Ansicht von B-MS sind Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib ebenfalls geeignete Vergleichstherapien für vorbehandelte Patienten. Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab wurde zudem unter anderem auf Grundlage des in der RCT CA209-067 durchgeführten Vergleichs mit Nivolumab von der EMA zugelassen, und zwar unabhängig vom Vorbehandlungsstatus. Somit ist die Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten für den Einsatz der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab nicht relevant, da für beide Fragestellungen die gleiche Datengrundlage gilt.

Dementsprechend gelten obige Ausführungen Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu Fragestellung D (Gesamtpopulation) analog auch für Fragestellung D3.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-038

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Mortalität		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): Gesamtüberleben	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 0,848 (0,684; 1,052) 85 %-KI: (0,724; 0,993) Mediane Überlebenszeiten (Monate): **CA209-067:** 48-Monats-Datenschnitt: N.A. vs. 36,93 **CA209-038[1]:** N.A. vs. N.A. Überlebensraten: **CA209-067:** 48-Monats-Überlebensrate: 53,1 % (47,3; 58,5) vs. 46,5 % (40,8; 51,9)	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
	CA209-038[1]: 12-Monats-Überlebensrate: 88,6 % (72,4; 95,5) vs. 74,6 % (49,2; 88,6)	
Progressionsfreies Überleben	**CA209-067:** 36-Monats-Datenschnitt: HR = 0,788 (0,643; 0,965)	
Objektive Ansprechrate	**CA209-067:** 36-Monats-Datenschnitt: 58,3 % (52,6; 63,8) vs. 44,3 % (38,7; 50,0) RR = 1,31 (1,13; 1,53)	
<u>BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):</u> *Gesamtüberleben*	***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 0,864 (0,670; 1,114)* *85 %-KI: (0,716; 1,042)* *<u>Mediane Überlebenszeiten (Monate):</u>* ***CA209-067:*** *48-Monats-Datenschnitt:* *42,15 vs. 33,28* ***CA209-038[1]:*** *N.A. vs. 22,67* *<u>Überlebensraten:</u>* ***CA209-067:*** *48-Monats-Überlebensrate:* *49,1 % (42,1; 55,7) vs.* *44,2 % (37,4; 50,7)* ***CA209-038[1]:*** *12-Monats-Überlebensrate:* *93,8 % (63,2; 99,1) vs.* *76,2 % (42,7; 91,7)*	
Progressionsfreies Überleben	***CA209-067:*** *36-Monats-Datenschnitt:* *HR = 0,861 (0,672; 1,103)*	
Objektive Ansprechrate	***CA209-067:*** *54,0 % (47,0; 60,8) vs.* *46,8 % (40,0; 53,6)* *RR = 1,15 (0,96; 1,38)*	

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Morbidität		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):*	**CA209-067:** Diarrhoe[(2)]: Klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi: Mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,7 (2,9; 6,5) Hedges‘ g = 0,46 (0,28; 0,64) In den Sensitivitätsanalysen (Anzahl der Patienten mit und Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und bestätigten somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse. Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den anderen für die Morbidität relevanten Symptomskalen. ***CA209-067:*** *Übelkeit und Erbrechen:* *Klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi:* *Mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 3,4 (2,0; 4,8)* *Hedges‘ g = 0,51 (0,30; 0,72)* *Diarrhoe[(2)]:* *Klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi:* *Mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 5,2 (3,1; 7,4)* *Hedges‘ g = 0,51 (0,30; 0,72)* *In den Sensitivitätsanalysen (Anzahl der Patienten mit und Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und bestätigten somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse.* *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den anderen für die Morbidität relevanten Symptomskalen.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):*	**CA209-067:** Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. ***CA209-067:*** *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):*	**CA209-067:** Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. ***CA209-067:*** *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D (MMRM)		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):*	**CA209-067:** Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. ***CA209-067:*** *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): Jegliches UE[3] *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):* *Jegliches UE[3]*	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 1,37 (1,17; 1,60) ***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 1,39 (1,15; 1,68)*	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Gesamtpopulation (Fragestellung D): UE Grad 3-4[3,4] *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):* *UE Grad 3-4[3,4]*	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 2,72 (1,53; 4,83) ***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 2,37 (1,88; 2,99)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesamtpopulation (Fragestellung D): Schwerwiegende UE (SUE)[3] *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):* *Schwerwiegende UE (SUE)[3]*	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 2,71 (2,20; 3,34) ***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 2,95 (2,28; 3,81)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesamtpopulation (Fragestellung D): Therapieabbruch wegen UE[3] *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):* *Therapieabbruch wegen UE[3]*	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 3,84 (2,79; 5,27) ***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 4,12 (2,78; 6,10)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; BRAF-V600 = BRAF-V600-mutiert; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung(en); RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SNW = schwerwiegende NW; SUE = schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala

(1) Dargestellt sind die gepoolten Daten der Studienteile 3 und 4.
(2) Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1].
(3) Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.
(4) Hier wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt; 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, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1

Endpunkt MAIC	**Nivo+Ipi vs. BRAF+MEK** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Mortalität		
Nivo+Ipi vs. Dabrafenib+Trametinib		
Gesamtüberleben: Progressionsfreies Überleben: Objektive Ansprechrate:	HR = 0,64 (0,46; 0,89) HR = 0,83 (0,63; 1,10) OR = 0,93 (0,60; 1,44)	Basierend auf den hier dargestellten Daten findet keine Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage statt. Die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1 wird anhand der Gesamtpopulation/Fragestellung D durchgeführt.
Nivo+Ipi vs. Vemurafenib+Cobimetinib		
Gesamtüberleben: Progressionsfreies Überleben: Objektive Ansprechrate:	HR = 0,56 (0,36; 0,89) HR = 0,94 (0,64; 1,39) OR = 0,72 (0,40; 1,29)	Basierend auf den hier dargestellten Daten findet keine Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage statt. Die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1 wird anhand der Gesamtpopulation/Fragestellung D durchgeführt.
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600 = BRAF-V600-mutiert; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MEK = Mitogen-Activated Protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK); Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressionsfreies Überleben		

Fragestellung D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit Nivolumab

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- <u>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Gesamtüberleben</u>

  Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Der formale Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war in der Studie CA209-067 nicht prospektiv geplant (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), somit weder Basis der Fallzahlplanung noch der Auswertungszeitpunkte. Einen prädefinierten Analysezeitpunkt gibt es daher für diesen Vergleich nicht. Wenn man die Fallzahlplanung in Studie CA209-067 für den Vergleich gegenüber Ipilimumab auch für diesen Vergleich zugrunde legt, so sind auf Basis der für den finalen Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse nur 73 % (48-Monats-Datenschnitt) der Ereignisse für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht.

Die geplante Analyse der CA209-067 zum Gesamtüberleben war mit einer Power von 99 % geplant, und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab zeigte deutliche Überlegenheit gegenüber Ipilimumab. Die jetzige Analyse gegenüber Nivolumab hat in der Studie CA209-067 eine Power von ca. 30 %. Es ist ein positiver Trend zugunsten der Kombinationstherapie zu erkennen, HR = 0,848 (95 %-KI: 0,679; 1,059). Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich deutlich nach 12 Monaten, die Anzahl Todesfälle nimmt pro Datenschnitt im Nivolumab-Arm stärker zu als im Kombinationsarm, die HR über die Zeit waren ab Monat 3 dauerhaft kleiner als eins.

Auch die RCT CA209-038 weist für den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab aufgrund der geringen Patientenzahlen nur eine geringe Power auf. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent zu den Ergebnissen der RCT CA209-067 und lassen sich mit diesen in Meta-Analysen zusammenfassen (siehe 4.2.5.3).

Daher ist davon auszugehen, dass sich das nicht signifikante Ergebnis ausschließlich mit der fehlenden Power begründen lässt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch den 48-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lässt, auszugleichen, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich zu den üblichen 95 %-Konfidenzintervallen auch die 85 %-Konfidenzintervalle betrachtet.

Meta-Analyse der Studie CA209-067 und der Studie CA209-038

Das HR liegt in der Meta-Analyse bei 0,848 (95 %-KI: (0,684; 1,052); 85 %-KI: (0,724; 0,993)) und zeigte somit einen deutlichen Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Bei ergänzender Betrachtung des 85 %-KIs zeigt sich sogar ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie beim Gesamtüberleben.

Auch die weiteren Ergebnisse der Einzelstudien bestätigen diesen positiven Trend:

Studie CA209-067

In der Studie CA209-067 zeigte sich ein deutlich positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab, der sich pro Datenschnitt stetig verbesserte: HR (36-Monats-Datenschnitt) = 0,858 (95 %-KI: 0,683; 1,079); HR (48-

Monats-Datenschnitt) = 0,848 (95 %-KI: (0,679; 1,059); 85 %-KI: (0,721; 0,998)). Bei ergänzender Betrachtung des 85 %-KIs für das HR des 48-Monats-Datenschnitts zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde bisher auch nach 4 Jahren in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe noch nicht erreicht und lag in der Nivolumab-Gruppe bei 36,93 Monaten, die obere KI-Grenze ist aber noch nicht sicher schätzbar.

Für die 48-Monats-Überlebensrate zeigte sich für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 53,1 % (95 %-KI: 47,3; 58,5) ein numerischer Vorteil gegenüber der Nivolumab-Gruppe mit 46,5 % (95 %-KI: 40,8; 51,9).

In der Analyse der HR über die Zeit bis Monat 42 zeigte sich ab Monat 3 ein HR kleiner als eins und damit zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Bei Betrachtung der ergänzend dargestellten Analyse der HR über die Zeit mit 85 %-Konfidenzintervallen lag nach 18 Monaten die obere Grenze des 85 %-KI erstmalig unter eins, überschreitet aber im späteren Zeitverlauf diese Grenze wieder aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen pro Zeitpunkt.

Darüber hinaus ist bei der Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben in der Studie CA209-067 von einer Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab auszugehen. Diese Verzerrung kommt durch systemische Folgetherapien nach Progression der Erkrankung zustande, insbesondere der Folgetherapie mit Ipilimumab. Es ist Teil der Kombinationstherapie und wurde daher, im Gegensatz zu allen anderen Folgetherapien, hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt (28,8 % vs. 6,1 % für den Datenschnitt nach 48 Monaten Beobachtungsdauer). Alle anderen subsequenten Therapien sind zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen. Daher ist die resultierende Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab für die Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Die EMA sieht die Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch Folgetherapien in ihrem Bewertungsbericht ebenfalls als relevant für die Beurteilung der Behandlungseffekte der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie an [14].

Sowohl für das Progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) als auch für die Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) zeigten sich nach 36 Monaten Beobachtungsdauer statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab:

- PFS:
  HR = 0,788 (95 %-KI: 0,643; 0,965)
  Medianer progressionsfreier Überlebensvorteil: 4,57 Monate

- ORR:
  RR = 1,31 (95 %-KI: 1,13; 1,53)
  58,3% (95 %-KI: 52,6; 63,8) vs. 44,3 % (95 %-KI: 38,7; 50,0)

Weiterhin ist hervorzuheben, dass das partielle Ansprechen mit 38,9 % in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe deutlich höher war als in der Nivolumab-Gruppe mit 27,8 %.

Studie CA209-038

In der offen durchgeführten RCT CA209-038 wurde primär der Effekt der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Nivolumab-Monotherapie auf die Pharmakodynamik von Biomarkern untersucht. Dabei wurden auch die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Verträglichkeit erhoben und analysiert. Da zwischen den beiden Studienteilen 3 und 4 keine beträchtliche Heterogenität vorliegt (p = 0,29), und der Einschluss von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen auch in der Studie CA209-067 erlaubt war, wurden die beiden Studienteile gepoolt analysiert.

Auch in der RCT CA209-038 zeigte sich für den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab durch die geringen Patientenzahlen kein statistisch signifikanter Unterschied, aber ein deutlich positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie, der die Ergebnisse der RCT CA209-067 bestätigt: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab = 0,855 (95 %-KI: 0,358; 2,040). Die mediane Überlebenszeit wurde bisher noch nicht erreicht oder war nicht sicher schätzbar.

Für die 12-Monats-Überlebensrate zeigte sich für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 88,6 % (95 %-KI: 72,4; 95,5) ein numerischer Vorteil von 14 % gegenüber der Nivolumab-Gruppe mit 74,6 % (95 %-KI: 49,2; 88,6).

Studie CA209-170

Diese Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab bei Patienten mit Hirnmetastasen, die keine Vorbehandlung mit anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137-, oder anti-CTLA-4-Antikörpern erhalten haben. Für dieses Patientenkollektiv haben die Endpunkte intrakraniales PFS und intrakraniales Ansprechen patientenrelevante Bedeutung. Der Anteil an vorbehandelten Patienten ist jedoch unklar, so dass diese Studie nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen wurde, und hier nur deskriptiv dargestellt wird.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie CA209-170 ist außerdem eine Verzerrung durch eine Imbalance der Patientencharakteristika zu Studienbeginn hinsichtlich der Anzahl an Hirnmetastasen und der Summe der Durchmesser extrakranialer Metastasen zu berücksichtigen. Diese an den o.a. Parametern gemessen schwerer erkrankten Patienten sind häufiger in der mit der Kombinationstherapie behandelten Gruppe vertreten.

Es zeigte sich bereits nach einer Beobachtungsdauer von im Median nur 17 Monaten ein numerischer Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie im PFS und Ansprechen.

Die mediane Zeit bis zum Eintreten einer intrakranialen Progression betrug im Nivolumab-Arm 2,5 Monate (95 %-KI: 1,7; 2,8), während diese im Nivolumab+Ipilimumab-Arm noch nicht erreicht war. Trotz unreifer Daten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe und der geringen Power lässt sich hier bereits ein deutlicher Vorteil der Kombinationstherapie erkennen.

Dies wird auch durch die Analyse des intrakranialen Ansprechens bestätigt. So lag das Ansprechen in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 45,7 % deutlich höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 20,0 %. Demnach sprechen Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab rund doppelt so häufig auf die Therapie an wie Patienten, die mit Nivolumab alleine behandelt werden.

- Zusatznutzen für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 sowie Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht nachgewiesen

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Studie CA209-067

Der Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) wurde nur in der RCT CA209-067 erhoben.

Es zeigte sich mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) nur für eine der neun Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab:

- Diarrhoe:
  mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,7 (95 %-KI: 2,9; 6,5)
  Hedges‘ g = 0,46 (95 % KI: 0,28; 0,64)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist ein Umgang mit diesem UE in der klinischen Praxis durchaus möglich und üblich. In den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference, MID) zeigte sich zudem kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse.

Für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) zeigte sich mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

- Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert nicht nachgewiesen

  Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

  Studie CA209-067

  Die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert wurden nur in der Studie CA209-067 erhoben.

  Es zeigte sich mit dem MMRM für keine der sechs Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

  Auch für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Nivolumab+ Ipilimumab und Nivolumab.

- Hinweis auf einen geringen Schaden für Jegliches UE sowie Hinweis auf einen erheblichen Schaden für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE

  Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

  Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung wurde der Nutzen für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien CA209-067 und CA209-038 bewertet.

  Für alle vier UE-Kategorien zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (Effektschätzer siehe Tabelle 4-2).

  Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitäts- und Zusatzanalysen der Einzelstudien und die ergänzend herangezogenen Analysen der Verträglichkeitsendpunkte der Studie CA209-170 bestätigt.

  Studie CA209-067

  Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) und die Zusatzanalyse der Zeit bis zum

ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) bestätigen die Ergebnisse der Meta-Analysen.

In der Analyse der UE über die Zeit zeigte sich, dass der Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie nur in den ersten vier Zyklen während der Hinzugabe von Ipilimumab auftrat. Schon im Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück, bis sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Im Zeitraum zwischen sechs und neun Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Insgesamt traten nach sechs Monaten kaum noch neue UE auf.

Der Teil der Patienten, der die Therapie wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab sehr früh abbrechen musste, hatte trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen. Bei den Therapieabbrechern zeigte sich eine ORR von 65,3 % (95 %-KI: 57,1; 72,9) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 61,0 % (95 %-KI: 47,4; 73,5) im Nivolumab-Arm. Dieses Ansprechen hielt unter der Kombinationstherapie deutlich länger an. So waren es 61,2 % vs. 52,8 %, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

In der Gesamtschau treten unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mehr immunvermittelte Nebenwirkungen als bei der Nivolumab-Monotherapie auf, die meisten dieser Nebenwirkungen verbessern sich oder vergehen allerdings bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement [1]. So gleicht sich nicht nur das Auftreten neuer Nebenwirkungen nach sechs Monaten unter der Kombinationstherapie bereits an die Häufigkeit unter der Monotherapie an, sondern es ist zudem auch noch ein lang anhaltendes Ansprechen der Kombinationstherapie zu verzeichnen, auch bei Patienten, die wegen Nebenwirkungen die Therapie abbrachen. In der zeitlichen Betrachtung der Therapie stehen die in der Induktionsphase vermehrt auftretenden Nebenwirkungen dem lang anhaltenden Ansprechen bei reduziertem Auftreten von Nebenwirkungen im weiteren Verlauf der Behandlung gegenüber, sodass insbesondere in der langfristigen Betrachtung der Nutzen dem Risiko immer mehr überwiegt. Dass die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab die positiven Effekte hinsichtlich der Endpunkte Mortalität zu keinem Zeitpunkt überwiegen, besonders bei adäquatem Nebenwirkungsmanagement, wurde von der EMA mehrfach bestätigt [10, 11].

Studie CA209-038

Die in der Zusatzanalyse der Inzidenzen häufiger UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE beobachteten UE waren bekannte und unter der Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie mit Nivolumab zu erwartende UE. Behandlung und Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind somit bereits gut untersucht und werden in der klinischen Praxis adäquat umgesetzt. Bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement sind diese in der Regel erfolgreich zu behandeln.

Studie CA209-170

In der Publikation der RCT CA209-170 sind nur Arzneimittelnebenwirkungen, also UE, die in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen, berichtet. Diese werden

ergänzend dargestellt. Auch wenn sich für die Gesamtpopulation gegenüber Nivolumab für alle UE-Kategorien numerische Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zeigten, handelt es sich bei den beobachteten Ereignissen auch in dieser Studie um bekannte und zu erwartende Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie mit Nivolumab. Behandlung und Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind somit bereits gut untersucht und werden in der klinischen Praxis adäquat umgesetzt. Bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement sind diese in der Regel erfolgreich zu behandeln.

Die Ergebnisse für die ergänzend dargestellte BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Abweichungen in den Ergebnissen lassen sich durch die geringere Patientenzahl in der Teilpopulation erklären. Zudem gibt es für das Subgruppenmerkmal BRAF-Mutationsstatus keinen Beleg für eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor. Es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Mutationsstatus einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Folglich gelten die Ergebnisse der Gesamtpopulation.

Dem derzeitig noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität steht der erhebliche Schaden in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber. Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich des Schadens in der Kategorie Verträglichkeit vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung:

- Es gibt keinerlei Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität durch die UE im Vergleich zu Nivolumab.
- UE treten primär in den ersten drei bis sechs Monaten während der Kombinationsphase auf. Danach treten insgesamt sehr wenig UE auf, und die Anzahl ist entsprechend der Nivolumab-Monotherapie.
- Ein großer Teil der Patienten, der die Therapie wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab sehr früh abbricht, profitiert auch nach Therapieabbruch von einem lang anhaltenden Ansprechen [15].
- Ein großer Teil der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erhält im Laufe der Behandlung nach Progress unter einem PD-1-inhibierenden Antikörper als Folgetherapie Ipilimumab [16] und somit de facto eine Sequenztherapie aus PD-1-inhibierendem Antikörper gefolgt von Ipilimumab, die ebenfalls mit einer erhöhten Belastung der Patienten durch UE verbunden ist [17]. Die unter dieser Sequenz auftretenden UE werden jedoch im Gegensatz zu den Effekten auf das Gesamtüberleben im Rahmen der Studie nicht mehr erfasst, sodass eine Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie vorliegt.
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab und Ipilimumab ist über viele Jahre hinweg gut untersucht [1, 2, 18] und auch zukünftig Gegenstand umfassender Forschungs-

aktivitäten von B-MS. Aus den daraus gewonnenen Erfahrungen konnten bereits wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden [1, 2], die sich in der klinischen Routine über eine lange Zeit bewährt haben und eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab darstellen.

- Umfangreiche Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE der Kombinationstherapie sind in der Fachinformation von Ipilimumab [2] sowie in der gemäß Risk Management Plan erstellten und vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigten Arztbroschüre [19], Patientenkarte [20] und Patientenbroschüre [21] zu finden.

- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern.

- Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung, i.d.R. mit Glucocorticoiden bei immunvermittelten UE (irUE), die Option, die Therapie fortzuführen [18]. Dies muss allerdings im Einzelfall nach dem Zustand des Patienten und dem Schweregrad des UE unter Beachtung der diesbezüglichen Angaben in der Fachinformation entschieden werden [2].

- Mit Ausnahme der endokrinen irUE sind die Ereignisse bei unmittelbarer und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in aller Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [1, 2, 18].

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend. Weiterhin gehen die UE im Allgemeinen nicht mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab einher.

Bei der Wahl der bevorzugten Therapieoption betonen Ärzte immer wieder, dass vor allem bei Patienten mit einer schlechten Prognose, wie zum Beispiel Patienten mit hohen Serumspiegeln der LDH, Hirnmetastasen oder Melanomen der Schleimhäute, das Ansprechen der Therapie ausschlaggebendes Argument ist. Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gehört zu den wirksamsten Therapien beim fortgeschrittenen Melanom und wird dort, was auch von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigt wird und aus den aktuellen deutschen Leitlinien abzulesen ist, bereits als ein Standard eingesetzt [4, 22]. Die Ergebnisse der Studien CA209-067, die auch Patienten mit hohen Serumspiegeln der LDH umfasst, und CA209-038 sowie CA209-170, die die Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen untersuchen, belegen die Aktivität der Kombinationstherapie auch insbesondere bei Patienten mit schlechten Prognosen. Experten empfehlen bereits, basierend auf den in diesem Dossier dargestellten Ergebnissen der Studie CA209-170, den Einsatz der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit Hirn-

metastasen [23, 24]. Larkin et al. publizierte bereits 2016 Daten aus der Studie CA209-067, die die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab sowohl gegenüber Nivolumab als auch Ipilimumab bei Patienten mit erhöhtem Serum-LDH belegen [25]. Eine ähnliche Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie konnten D'Angelo et al. 2017 bei Patienten mit Schleimhautmelanomen zeigen [26].

Auch wenn die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe, ein strukturiertes Management erfordern, wies auch die DGHO auf den Erhalt der Lebensqualität unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab analog zur Nivolumab-Monotherapie hin [22]. Wie oben diskutiert, ist ein geeignetes Nebenwirkungsmanagement sowohl für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab als auch für die Nivolumab-Monotherapie bereits etabliert und auch die EMA sieht die Risiken durch Nebenwirkungen im Vergleich zu den positiven Effekten bezüglich des PFS und OS in der Bilanz als positives Nutzen/Risiko-Verhältnis [10, 11].

Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene wurden eine Reihe von Limitationen berücksichtigt ([9], Abschnitt 4.2.5.5). So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Zudem sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen oder keine medizinische oder (patho-) physiologische Rationale für eine Effektmodifikation vorliegt. In diesen Fällen ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen und eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht.

Die in CA209-067 durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) zeigten bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Effektmodifikationen auf. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab profitieren.

Für Studie CA209-038 waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen in den Nivolumab-Armen (11 bzw. 10 Patienten in Part 3 bzw. Part 4) wurden keine Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt.

Aus den vorliegenden Publikationen zu der Studie CA209-170 sind keine a priori geplanten Subgruppenanalysen oder systematisch durchgeführten Subgruppenanalysen zu identifizieren. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung der Studie lag aber bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf eine Publikation

der Studienergebnisse. Darüber hinaus gehende Subgruppenanalysen sind daher nicht möglich. Dies gilt für alle Endpunkte.

In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen daher ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet.

Fragestellung D1: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation)

Da sowohl die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab als auch die Nivolumab-Monotherapie unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen sind [1, 2] und eingesetzt werden [4], stellt nach Ansicht von B-MS Nivolumab auch für Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren eine geeignete ZVT zum Nachweis des Zusatznutzens dar.

Die in Fragestellung D untersuchten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom umfassen auch BRAF-V600-Mutation-positive Patienten. Daher ist für die Fragestellung D1 der Nutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den Ergebnissen zur Fragestellung D (Gesamtpopulation) belegt.

Die Ergebnisse für den ergänzend dargestellten Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib bestätigen auch gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren.

Die Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt aus den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie CA209-067.

Fragestellung D2: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation)

Die in Fragestellung D untersuchten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom umfassen auch Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumoren. Daher ist für die Fragestellung D2 der Nutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den Ergebnissen zur Fragestellung D (Gesamtpopulation) belegt.

Die Ergebnisse für die ergänzend dargestellte Teilpopulation der Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumoren sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen zur Fragestellung D und bestätigen diese. Geringfügige Abweichungen in den Ergebnissen lassen sich durch die geringere Patientenzahl erklären.

Fragestellung D3: Vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Sowohl die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab als auch die Nivolumab-Monotherapie sind unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen [1, 2] und werden dementsprechend auch eingesetzt [4]. Somit ist einerseits die Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten für den Einsatz

der Kombinationstherapie nicht relevant, und andererseits würde nach Ansicht von B-MS Nivolumab auch für vorbehandelte Patienten eine geeignete ZVT zum Nachweis des Zusatznutzens darstellen.

Unter Berücksichtigung der Kriterien zur Herleitung der ZVT nach § 6 Abs. 3 5. Kapitel der VerfO sind nach Ansicht von B-MS Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib ebenfalls geeignete Vergleichstherapien für vorbehandelte Patienten.

In den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 wurden auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. In der Studie CA209-170 ist der Anteil nicht bekannt und Analysen zu dieser Teilpopulation wurden auch nicht publiziert. Bei der Studie CA209-038 handelt es sich um so geringe Fallzahlen (≤ 20 % der schon geringen Patientenzahl), dass auf eine separate Darstellung verzichtet wird.

Der Nutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab für Fragestellung D3 ist mit den Ergebnissen zur Fragestellung D (Gesamtpopulation) belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Resultierend insbesondere aus der geringen Power für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab-Monotherapie ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens derzeit noch nicht möglich.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zeigen einen positiven Trend für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab, mit den ergänzend dargestellten 85 %-Konfidenzintervallen sogar einen signifikanten Vorteil, der in der Studie CA209-067 durch das noch nicht erreichte mediane Überleben, den numerischen Vorteil bei der 48-Monats-Überlebensrate und die HR im Zeitverlauf sowie die signifikanten Vorteile für das Progressionsfreie Überleben und die Objektive Ansprechrate bestätigt wird. Eine längere Beobachtungszeit ist für die abschließende Quantifizierung notwendig. Auch die EMA fordert die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach 5 Jahren Nachbeobachtung, sobald diese vorliegen [14].

Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Zusatznutzen somit in der Gesamtschau noch als „**nicht quantifizierbar**“ eingestuft.

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.

Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen [1, 2].

In diesem Dossier soll gemäß der Zulassungserweiterung des Anwendungsgebietes von Ipilimumab folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenem“ – Melanom mit 1 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht (KG) kombiniert mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen bzw. 480 mg alle 4 Wochen [1] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien?

Patientenpopulationen, Endpunkte und Studientyp

Die Population für das vorliegende Dossier umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom [2].

Die Gesamtpopulation der Studien umfasst sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor, sowie im Falle der Studien CA209-038 und CA209-170 sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten. Studie CA209-067 umfasst lediglich therapienaive Patienten. In der Studie CA209-038 ist der Anteil der vorbehandelten Patienten ≤ 20 %, in der Prüfarzt-gesponserten Studie CA209-170 ist der Anteil unbekannt. Dementsprechend wird die Fragestellung, wo möglich, anhand einer Meta-Analyse der RCT CA209-067 und CA209-038 beantwortet. Die Studie CA209-170 wird ergänzend dargestellt.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [1, 2]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Mutationsstatus (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Abschnitt 4.3.1.3). Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Mutationsstatus einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Auch die EMA kommt, basierend auf den konsistenten Ergebnissen zwischen der Gesamtpopulation und der BRAFwt-Teilpopulation zu dem Schluss, dass es weder eine medizinische noch eine auf dem Wirkmechanismus basierende Rationale gibt, die einen unterschiedlichen Effekt vermuten lassen würde [11].

Sowohl die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab als auch die Nivolumab-Monotherapie sind unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen und werden dementsprechend eingesetzt. Die EMA basiert ihre Zulassung auf der gleichen Studie, auf deren Basis auch der Zusatznutzen primär hergeleitet wird. Eine Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten ist somit nicht relevant. Darüber hinaus wurde in den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 auch ein kleiner bzw. unbekannter Anteil an vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Da es sich jedoch in beiden Studien insgesamt nur um geringe Fallzahlen handelt, wird auf eine separate Darstellung verzichtet.

Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Fragestellung D) für die vom G-BA in vorherigen Verfahren definierten Teilpopulationen herangezogen werden und aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens für die Teilpopulationen anhand ebendieser Ergebnisse. Die Ergebnisse für die Teilpopulationen werden, wo möglich, ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3).

Die Fragestellung wird anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene und generische Lebensqualität sowie Verträglichkeit untersucht:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

- **Morbidität**
  - Krankheitsbedingte Symptome gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
    - Fatigue
    - Übelkeit und Erbrechen
    - Schmerz
    - Dyspnoe
    - Schlaflosigkeit
    - Appetitminderung
    - Obstipation
    - Diarrhoe
    - Finanzielle Schwierigkeiten
  - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des Fragebogens EQ-5D
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
    - Physikalische Funktion
    - Rollenfunktion
    - Emotionale Funktion
    - Kognitive Funktion
    - Soziale Funktion
    - Gesundheitlicher Status insgesamt
  - Generische Lebensqualität gemessen mit dem Fragebogen EQ-5D
    - EQ-5D-Index-Wert (utility score)
- **Verträglichkeit**
  - Jegliches Unerwünschtes Ereignis (UE)
  - UE Grad 3-4
  - Schwerwiegendes UE (SUE)
  - Therapieabbruch wegen UE

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, generische Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Gesamtpopulation, Teilpopulationen, Intervention, Vergleichstherapien und Studientyp

Der medizinische Nutzen bzw. medizinische Zusatznutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wird dabei folgendermaßen untersucht (s. Modul 3D, Abschnitt 3.1):

D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus) (Gesamtpopulation),
ZVT: **Nivolumab** oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.

Zusätzlich werden gemäß den vom G-BA definierten Teilpopulationen und zugehörigen Vergleichstherapien folgende drei Fragestellungen untersucht:

D1: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation),
ZVT: Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib.

D2: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation),
ZVT: **Nivolumab** oder Pembrolizumab

D3: Vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom,
ZVT: eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (mit Ausnahme der Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin).

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.

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

Bei der vorliegenden Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag [9].

Patientenpopulation

Es wurden gemäß der Zulassung von Ipilimumab [2] Studien eingeschlossen mit erwachsenen Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom gemäß der jeweiligen Analyse:

D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus) (Gesamtpopulation).

D1: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation).

D2: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation).

D3: Vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom.

Intervention

Gemäß der Zulassung von Ipilimumab [2] wurden Studien bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom eingeschlossen, die folgende Intervention untersuchen:

- 1 mg Nivolumab pro kg KG intravenös (i.v.) über 30 Minuten kombiniert mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG i.v. über 90 Minuten alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen, gefolgt von 240 mg Nivolumab i.v. über 30 Minuten alle 2 Wochen bzw. 480 mg Nivolumab i.v. über 60 Minuten alle 4 Wochen bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität.

Vergleichstherapie

Gemäß den Festlegungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3D und den Vorgaben des G-BA zur ZVT aus dem vorherigen Beschluss vom 15.12.2016 [27, 28] wurden als Einschlusskriterium für Studien je nach Fragestellung folgende Vergleichstherapien (Komparator in der Studie) definiert:

D: Nivolumab [1] oder Pembrolizumab [29] oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib [30] oder Dabrafenib+Trametinib [31, 32] in der jeweils zugelassenen Dosierung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus) (Gesamtpopulation).

D1: Vemurafenib+Cobimetinib [30] oder Dabrafenib+Trametinib [31, 32] in der jeweils zugelassenen Dosierung bei nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation).

D2: Nivolumab [1] oder Pembrolizumab [29] in der jeweils zugelassenen Dosierung bei nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation).

D3: Dabrafenib [31], Dabrafenib+Trametinib [31, 32], Ipilimumab [2], Nivolumab [1], Pembrolizumab [29], Talimogen laherparepvec [33], Trametinib [32], Vemurafenib+Cobimetinib [30] oder Vemurafenib [34] in der jeweils zugelassenen Dosierung bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom.

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

Endpunkte

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte in den folgenden Kategorien gegeben war:

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

Studientypen

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

Studiendauer

Es 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 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.

Tabelle 4-4: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom (therapienaive und/ oder vorbehandelte Patienten)	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab gemäß Zulassung (1 mg Nivo pro kg KG kombiniert mit 3 mg Ipi pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 240 mg Nivo alle 2 Wochen bzw. 480 mg Nivo alle 4 Wochen)[1]	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E3 Vergleichstherapie	**D:** **Gesamtpopulation:** Nivolumab, Pembrolizumab(2) ***D1:*** ***BRAF-V600-Teilpopulation:*** *Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib* ***D2:*** ***BRAFwt-Teilpopulation:*** *Nivolumab oder Pembrolizumab* ***D3:*** ***vorbehandelte Patienten:*** *Dabrafenib, Dabrafenib+Trametinib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparep-vec, Trametinib, Vemurafenib oder Vemurafenib+ Cobimetinib*	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte in den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkte (E4) 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; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; E = Einschlusskriterium; Ipi = Ipilimumab; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; MEK = mitogen-activated protein-kinase-Kinase (synonym MAPKK); mg = Milligramm; Nivo = Nivolumab; RCT = randomisierte kontrollierte Studie

(1) Nivolumab wurde ursprünglich in der Körpergewichts-adjustierten Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) zugelassen. Am 23.04.2018 erteilte die EMA die Zulassung für die fixe Dosierung von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen. Gemäß Zulassung der EMA liegt eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Dosisregimes mit dem zuvor zugelassenen Körpergewicht-adjustierten Dosisregime vor, sodass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema vorliegt. Die Intervention „Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab gemäß ursprünglicher Zulassung (1 mg Nivolumab pro kg KG kombiniert mit 3 mg Ipilimumab pro kg KG alle 3 Wochen für insgesamt jeweils 4 Dosen gefolgt von 3 mg Nivolumab pro kg KG alle 2 Wochen)“ fällt demnach unter das Einschlusskriterium E2.

(2) Für die Gesamtpopulation erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Melanom kommen nach Ansicht von B-MS nur Nivolumab oder Pembrolizumab als geeignete ZVT in Frage. Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib stellen zwar nur für Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor eine gleichwertige alternative Therapieoption dar; auf dessen explizite Erwähnung wird für die Gesamtpopulation aber verzichtet, da sie bei den nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren und den vorbehandelten Patienten berücksichtigt werden und somit sichergestellt ist, dass keine relevante Studie übersehen wird.

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03.04.2018 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 ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und

EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut und anschließend auf die Kategorie „Trials" begrenzt. 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 4.3.2.2) 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03.04.2018 den Vorgaben entsprechend in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- 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.html)
- ICTRP Search Portal (http://apps.who.int/trialsearch/Default.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 Rechercheschritte. 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 ersten 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 zwei 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.

Zur Herleitung des Zusatznutzens für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (Fragestellung D1) sowie für den Vergleich gegenüber der geeigneten ZVT bei vorbehandelten Patienten (Fragestellung D3) wurden keine relevanten Studien identifiziert, in denen ein direkter Vergleich durchgeführt wurde und entsprechende Daten zur Verfügung stehen (Abschnitt 4.3.1.1).

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.

Die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprach den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde, sofern vorliegend, der klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der eingeschlossenen Studie herangezogen.

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

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

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

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

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

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

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen [9]:

- *Hohe Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.

- *Mäßige Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.

- *Geringe Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben und Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [9] in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT in Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart. 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 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

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

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.

Außerdem wird der Patientenfluss in der jeweiligen Studie anhand eines Flow-Charts aus dem CONSORT dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Patientencharakteristika

Die in den relevanten Studien behandelten Patienten umfassen erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit entweder BRAF-V600-mutierten oder BRAF-V600-wildtyp-Tumoren.

In Studie CA209-067 wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die zuvor noch keine antineoplastische systemische Therapie gegen das fortgeschrittene Melanom erhalten haben. Die randomisierten Studienteile der RCT CA209-038 und die Studie CA209-170 schlossen sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten ein, wobei eine Vorbehandlung mit einer anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137-, sowie anti-CTLA-4-gerichteten Therapie in beiden Studien ausgeschlossen war. Der Anteil an Patienten mit einer Vorbehandlung gegen das fortgeschrittene Melanom war in der Studie CA209-038 ≤ 20 %, in der Studie CA209-170 ist dieser Anteil unbekannt.

Für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind – unabhängig von Vorliegen und Art einer möglichen Vorbehandlung – verschiedene potentielle prognostische Faktoren bekannt. Durch diese können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflusst werden (siehe auch Abschnitt 3.2.1 in Modul 3D mit Stand 27.06.2018). Zu den prognostisch etablierten und relevanten Faktoren zählen insbesondere auch der Serumspiegel der Laktatdehydrogenase (LDH) oder das

Vorliegen von Hirnmetastasen. Ob und inwieweit diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben, wurde in Subgruppenanalysen genauer untersucht. Details dazu sind in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung in den relevanten Studien erhoben:

- BRAF-V600-Mutationsstatus
- Alter
- Geschlecht
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status
- Hirnmetastasen
- Serumspiegel der LDH
- Vorherige Therapien

In Studie CA209-067 wurden zusätzlich folgende Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften erhoben, die zusammen mit den oben genannten Punkten im vorliegenden Dossier in Subgruppenanalysen untersucht wurden:

- Ethnie
- Region
- Raucher
- Stadium der Erkrankung nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) (Stadium III, Stadium IV) und Metastasierungsgrad
- PD-L1- (Programmed Death-Ligand 1-) Status

In Studie CA209-038 wurden zusätzlich erhoben:

- Ethnie
- Region
- Stadium der Erkrankung nach AJCC (Stadium III, Stadium IV) und Metastasierungsgrad
- PD-L1-Status
- Vorherige Therapien
- Subtyp der Erkrankung

In Studie CA209-170 wurden zusätzlich erhoben:

- Größe der Target-Läsionen (extra- & intrakranial)
- Leptomeningeale Erkrankung
- Neurologische Symptomatik

Patientenrelevante Endpunkte

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

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**

  In Studie CA209-067 erhoben:
  - Krankheitsbedingte Symptome gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
    - Fatigue
    - Übelkeit und Erbrechen
    - Schmerz
    - Dyspnoe
    - Schlaflosigkeit
    - Appetitminderung
    - Obstipation
    - Diarrhoe
    - Finanzielle Schwierigkeiten
  - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des Fragebogens EQ-5D
- **Lebensqualität**

  In Studie CA209-067 erhoben:
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
    - Physikalische Funktion
    - Rollenfunktion
    - Emotionale Funktion
    - Kognitive Funktion
    - Soziale Funktion
    - Gesundheitlicher Status insgesamt
  - Generische Lebensqualität gemessen mit dem Fragebogen EQ-5D
    - EQ-5D-Index-Wert (utility score)

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

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Patientenrelevanz

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 [35, 36].

Operationalisierung/ Validität

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung (CA209-067) bzw. dem Datum des Behandlungsbeginns mit der Studienmedikation (CA209-038, CA209-170) 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 zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Zusätzlich zum medianen Überleben und den Hazard Ratios (HR) werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (z.B. 1-Jahres-Überlebensrate). Speziell für Immunonkologika beschreiben Überlebensraten als zusätzliche Maßzahl zum HR sehr gut das mögliche Langzeitüberleben der Patienten. Als weitere Analyse wird für CA209-067 der Verlauf des HR über die Zeit inklusive 95 %-Konfidenzintervallen (KI) und 85 %-KIs bis Monat 42 grafisch dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie CA209-067 zum Gesamtüberleben stammen aus dem 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017 und 48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018.

Die Ergebnisse der Studie CA209-038 zum Gesamtüberleben stammen aus der finalen Analyse mit einer medianen Beobachtungsdauer von 24 Monaten (Datenschnitt vom 08.11.2017).

Die Ergebnisse der Studie CA209-170 zum Gesamtüberleben stammen aus einer Interimsanalyse mit einer medianen Beobachtungsdauer von 17 Monaten (Datenschnitt vom 28.08.2017).

Die Studien CA209-067, CA209-038 und CA209-170 weisen für den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab nur eine sehr geringe Power auf. Insbesondere die Studie CA209-067 war für diesen formalen Vergleich nicht geplant, sodass auch keine prädefinierten Analysezeitpunkte für diesen Vergleich vorliegen. Aufgrund des langfristigen Wirkmechanismus von Checkpoint-Inhibitoren sind

Ergebnisse aus Datenschnitten mit langen Nachbeobachtungszeiten besonders aussagekräftig. Daher wurde für die Ableitung des Zusatznutzens die Darstellung der Ergebnisse mit einer möglichst langen Nachbeobachtungszeit (48 Monate für RCT CA209-067) gewählt.

Das IQWiG hat beim biometrischen Kolloquium im März dieses Jahres die Anhebungsregel vorgestellt, die den Powerverlust bei der Darstellung von Teilpopulationen ausgleicht. Dabei werden für die Ableitung des Zusatznutzens 85 %-KIs statt der üblichen 95 %-KIs betrachtet. Diese Methode kann angewendet werden, wenn aufgrund der ZVT-Bestimmung nur eine Teilpopulation einer Studie ausgewertet werden kann, bei der die Power- und Fallzahlberechnung auf Basis der gesamten Studienpopulation durchgeführt wurde. Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel auf die Teilpopulation sind, dass die geplanten Analysen für die Gesamtpopulation signifikant sind, es keine Belege auf Interaktionen gibt und auch keine medizinische Rationale für unterschiedliche Ergebnisse der Teilpopulationen spricht.

Diese Regel ist nicht direkt auf die Studie CA209-067 übertragbar, da hier auf Basis der ZVT-Bestimmung ein ungeplanter Vergleich gegen Nivolumab statt dem geplanten Vergleich gegenüber Ipilimumab herangezogen werden muss. Die Betrachtung der Teilpopulation der BRAFwt-Patienten durch die ZVT-Festlegung des G-BA kommt noch zusätzlich hinzu. Aber auch in dieser Situation ist der Powerverlust der ungeplanten Analyse im Vergleich zur geplanten Analyse groß. Die geplante Analyse zum Gesamtüberleben war mit einer Power von 99 % geplant, und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab zeigte deutliche Überlegenheit gegenüber Ipilimumab. Die jetzige Analyse in der Studie CA209-067 hat eine Power von ca. 30 %. Es ist ein deutlicher Trend zugunsten der Kombinationstherapie zu erkennen, HR = 0,848 (95 %-KI: 0,679; 1,059). Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich deutlich nach 12 Monaten, die Anzahl Todesfälle nimmt pro Datenschnitt im Nivolumab-Arm stärker zu als im Kombinationsarm, die HR über die Zeit waren ab Monat 3 dauerhaft kleiner als eins. Auch die Studie CA209-038 zeigt konsistente Ergebnisse beim Gesamtüberleben (HR = 0,86 (95 %-KI: 0,36; 2,04), kann aber in der Meta-Analyse durch die kleinen Patientenzahlen nur eine sehr geringe Steigerung der Power bewirken. Daher werden in der Meta-Analyse zusätzlich zu den 95 %-KI auch die 85 %-KI gezeigt und zur Ableitung des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben mit herangezogen.

Weitere Erläuterungen zu Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der patientenrelevante Endpunkt in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

Morbidität

Krankheitsbedingte Symptome – EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Morbidität wurde in den eingeschlossenen Studien anhand folgender Symptome beurteilt: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen,

Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten.

Operationalisierung/ Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Symptomskalen des häufig genutzten Onkologie-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bedeuten höhere Werte auf einer Skala eine Verschlechterung der Symptome [37]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [38] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [39] und Crizotinib [40] jeweils bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen [41, 42].

Gesundheitszustand – VAS des EQ-5D

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) 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, insbesondere auch bei Melanom-Patienten, reliabel und valide [43-46]. Unter Einbeziehung der Ergebnisse, die mit diesem validierten Patientenfragebogen erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen der Kombinationstherapie Dabrafenib+Trametinib im Anwendungsgebiet Melanom bzgl. des Gesundheitszustands durch den G-BA beurteilt worden [47].

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 Studie anhand folgender Endpunkte beurteilt: Physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie gesundheitlicher Status insgesamt.

Operationalisierung/ Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Funktionsskalen des häufig genutzten Onkologie-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zur Skala gesundheitlicher Status insgesamt) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Dabei bedeuten höhere Werte auf einer Skala eine Verbesserung der Funktionen [37]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [38] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [39] und Crizotinib [40] jeweils bei der Behandlung des NSCLC.

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-Index-Wert) beschreibt. Diese 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/ Niedergeschlagenheit. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen als reliabel und valide anerkannt worden [46, 48].

Den Messwerten der 5 Dimensionen des EQ-5D können keine arithmetischen Eigenschaften zugeordnet werden, weswegen diese nicht sinnvoll auswertbar sind (s.u. und Abschnitt 4.2.5.4). Daher werden nur Ergebnisse zum EQ-5D-Index-Wert (utility score) dargestellt.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage (CA209-067 und CA209-038: Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (CA209-067 und CA209-038: Jegliches UE, UE Grad 3-4, Schwerwiegendes UE (SUE)) nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt bei CA209-067 und CA209-038 zu Jeglichem UE, UE Grad 3-4, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE. In Studie CA209-170 wurde die Verträglichkeit in

Form von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) erfasst, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt zu Jegliche NW, NW Grad 3-4, SNW sowie Therapieabbruch wegen NW. 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 der Studien CA209-067 und CA209-038, 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.

Die Auswertung in CA209-067 und CA209-038 erfolgte ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung, d.h. die Analysen der UE wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde konservativ vorgegangen. Nur solche Preferred Terms (PT) aus der Kategorie der primären Organklasse (System Organ Class, SOC) „*NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)*“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung des malignen Melanoms zuzuordnen sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Dies gilt, in Abgrenzung zu Neoplasien, insbesondere für die vom Prüfarzt als Metastasen dokumentierten Ereignisse, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studien die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht über die Preferred Terms findet sich in der Tabelle mit der Beschreibung der Operationalisierung der UE (Tabelle 4-63).

Die Analyse erfolgte in CA209-067 und CA209-038 auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigten. In CA209-170 wurden die Inzidenzen der NW aufgeführt, da nur diese publiziert wurden und B-MS keinen Zugriff auf weitere Daten hat, um zusätzliche Analysen durchzuführen.

Die Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) sowie die Analyse der UE über die Zeit wurden in CA209-067 als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Analysen zum Besten Ansprechen insgesamt (BOR) und dem Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE wurden in CA209-067 als Zusatzanalysen durchgeführt. Analysen der Patienten mit Arzneimittelnebenwirkungen (NW) sowie Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms wurden in CA209-067 und CA209-038 als Zusatzanalysen durchgeführt (Darstellung der Inzidenzen in Anhang 4-G). Die berichteten Inzidenzen für NW und SNW auf Ebene der Preferred Terms wurden in CA209-170 zusammen mit Todesursachen als Zusatzanalysen dargestellt. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

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

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Endpunkte in Studie CA209-067

Mortalität

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein 2-seitiger log-rank-Test verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die absolute Differenz (AD) der medianen Überlebenszeit in Monaten ist die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab minus Komparator.

Verträglichkeit

Bei den UE wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE) nach Ende der Behandlung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Analyse erfolgt analog zum OS mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards. Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein 2-seitiger log-rank-Test verwendet.

Kontinuierliche Endpunkte in CA209-067

Krankheitsbedingte Symptome (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und generische Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert (utility score))

Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) wurde für die Analyse der Werteänderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie standardisierte mittlere Differenzen (SMD) (Hedges' g) inklusive zugehöriger 95 %-KI wurden ermittelt.

Hedges' g wurde wie folgt berechnet: (Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis der Kleinste-Quadrate Methode von Nivolumab+Ipilimumab minus Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor f = 1 [3/(4*(N_NivoIpi+N_Komparator-2)-1)] multipliziert.

Je nach Effektrichtung wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden konnte [9].

Mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab in einem Behandlungsregime ergibt sich hier eine besondere Therapieform, da Ipilimumab in der Kombination 4-mal gegeben wird und sich dann eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab als Monotherapie anschließt. Wegen der langen Beobachtungsdauer in der für die Nutzenbewertung herangezogenen RCT CA209-067 wird die MMRM-Analyse zur Abschätzung des langfristigen mittleren Behandlungseffekts als adäquate Auswertung angesehen und als Hauptanalyse gewählt. Vorteil dieser Methode ist die Einbeziehung aller beobachteten individuellen Daten der Patienten über die Zeit, so dass alle Veränderungen in der Morbidität und Lebensqualität während der gesamten Beobachtungsdauer erfasst werden können.

Für den EORTC QLQ-C30, den EQ-5D VAS und den EQ-5D-Index-Wert existieren zudem validierte Responsekriterien im Sinne individueller MID. Die darauf beruhenden Responderanalysen sowie die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurden zur ergänzenden Beurteilung der klinischen Relevanz unter Berücksichtigung der validierten MID bzgl. der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung als Sensitivitätsanalysen durchgeführt; für weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 4.2.5.4.

Time-to-event-Endpunkte in Studie CA209-038

Mortalität

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein 2-seitiger log-rank-Test verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die absolute Differenz (AD) der medianen Überlebenszeit in Monaten ist die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab minus Komparator.

Verträglichkeit

Bei den UE wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE) nach Ende der Behandlung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Analyse erfolgt analog zum OS mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards. Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein 2-seitiger log-rank-Test verwendet.

Endpunkte in CA209-170

Mortalität

Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die absolute Differenz (AD) der medianen Überlebenszeit in Monaten ist die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab minus Komparator.

Verträglichkeit

In CA209-170 wurden nur Arzneimittelnebenwirkungen (NW) erfasst, d.h. Nebenwirkungen, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Bei den NW wurden die beobachteten Inzidenzen mit dem zweiseitigen 95 %-KI nach Pearson und Clopper analysiert.

Ableitung des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen wird auf Basis der Meta-Analysen der oben beschriebenen Hauptanalysen der Studien CA209-067 und CA209-038 abgeleitet. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

[4] *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[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Fragestellung D (Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit Nivolumab) sowie
Fragestellung D2 (Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Vergleich mit Nivolumab)

Es wurde eine Meta-Analyse der Studien CA209-067, Datenschnitt nach 48 Monaten Beobachtungszeit, und der Studie CA209-038, randomisierte Studienteile 3 und 4, Datenschnitt nach 24 Monaten Beobachtungszeit, durchgeführt.

Zuerst wurde die Vergleichbarkeit auf Basis der Patientencharakteristika geprüft, um zu ermitteln, ob die Studien meta-analytisch zusammengefasst werden können.

Die Studie CA209-038 hat Patienten eingeschlossen, die therapienaiv hinsichtlich einer Behandlung mit anti-CTLA-4-Antikörpern oder einer anderen Therapie, die auf co-regulatorische Proteine von T-Zellen wirkt (z.B. anti-CD137-, anti-PD-1-, anti-PD-L1-Antikörper), waren. Im Studienteil 3 wurden Patienten ohne und im Studienteil 4 Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen eingeschlossen. Der Anteil an Patienten mit einer Vorbehandlung gegen das fortgeschrittene Melanom war ≤ 20 %, mindestens 80 % waren therapienaiv im fortgeschrittenen Stadium.

In die Studie CA209-067 wurden nur Patienten eingeschlossen, die im fortgeschrittenen Stadium therapienaiv waren. Adjuvante Therapien waren erlaubt. Der Einschluss von Patienten

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

mit asymptomatischen Hirnmetastasen war erlaubt. Es findet sich in der Studie auch ein kleiner Anteil an Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn.

Die übrigen berichteten Patientencharakteristika waren zwischen den Studien sehr homogen. Da der Anteil vorbehandelter Patienten in der Studie CA209-038 ≤ 20 % war, und auch in der Studie CA209-067 der Einschluss von asymptomatischen Hirnmetastasen erlaubt war, ist eine meta-analytische Zusammenfassung der Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 und der Studie CA209-067 prinzipiell möglich, wenn keine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien vorliegt.

In die Studie CA209-170 wurden Immunonkologika-naive Patienten eingeschlossen. Die Größe des Anteils nicht vorbehandelter Patienten im fortgeschrittenen Stadium in dieser Studie ist nicht publiziert. Die Studie weist außerdem eine Verzerrung durch eine Imbalance hinsichtlich der Anzahl an Hirnmetastasen und der Summe der Durchmesser extrakranialer Metastasen auf. B-MS war lediglich finanziell an der Studie beteiligt. Die Verantwortung, Planung und Durchführung liegen bei der akademischen Studiengruppe, Zugriff auf patientenindividuelle Daten besteht für B-MS nicht. Diese Studie wurde daher nicht für die Meta-Analyse herangezogen, sondern separat deskriptiv berichtet.

Für die Meta-Analyse der Time-to-Event Endpunkte wurden mit Hilfe eines Modells mit zufälligen Effekten aus den Effektschätzern der Einzelstudien Hazard Ratios mit den zugehörigen Konfidenzintervallen geschätzt. Der Cochran Q Test wurde zum Testen auf Heterogenität verwendet. Zudem wurde das I^2 bestimmt.

Die Heterogenität der Studien wurde auf Basis des p-Werts des Tests auf Heterogenität und des I^2 beurteilt. Ein p-Wert < 0,05 würde beträchtliche Heterogenität bedeuten. Im Fall von beträchtlicher Heterogenität ($p < 0,05$) wurde der Zusatznutzen nicht auf Basis der Meta-Analyse, sondern auf Basis der Ergebnisse der Einzelstudien hergeleitet [9].

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in der Studie CA209-038 waren nicht für alle Endpunkte und Teilpopulationen das Hazard Ratio für die Studienteile einzeln schätzbar, da nicht immer Ereignisse in beiden Armen aufgetreten sind. Daher wurde zunächst, wo möglich, die Heterogenität zwischen Studienteil 3 und Studienteil 4 der Studie CA209-038 überprüft, um festzustellen, ob ein Poolen der Daten beider Studien möglich ist. Für keinen der Endpunkte lag beträchtliche Heterogenität vor (siehe Abbildung 4-13, Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46, Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89), und daher wurde die Meta-Analyse mit der Studie CA209-067 und den gepoolten Daten der Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 für alle Endpunkte durchgeführt. Auch hier wurde zunächst wieder die Heterogenität überprüft, es lag für keinen Endpunkt eine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien vor. Der Zusatznutzen wird daher für die Mortalität und die Verträglichkeit auf Basis der Meta-Analyse abgeleitet. Für die Morbidität und Lebensqualität lagen in der Studie CA209-038 keine Daten vor, so dass hier der Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Studie CA209-067 abgeleitet wurde.

Die Meta-Analysen und die dargestellten Forest-Plots wurden mittels R Version 3.3.3 [49] und dem Paket ‚meta' [50] erstellt.

Es werden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in Studie CA209-038 keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fragestellung D1 (Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor, Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib) sowie
Fragestellung D3 (Vorbehandelte erwachsene Patienten (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit patientenindividueller Therapie)

Für die Fragestellungen D1 sowie D3 liegen jeweils weder ein direkter noch indirekter Vergleich vor. Daher wurden auch keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

Alle unten beschriebenen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen werden nur für die Gesamtpopulationen (Fragestellung D) bzw. die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) der RCT CA209-067 und CA209-038, d.h. ohne Subgruppenanalysen, dargestellt. Analysen zur CA209-170 werden, soweit berichtet, ergänzend dargestellt.

Für die Fragestellung D2 und D3 lagen keine direkt verwertbaren Daten vor, sodass auch keine Sensitivitäts- oder Zusatzanalysen durchgeführt wurden.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Zusatzanalyse 1: 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 seit der Zulassung des ersten Immunonkologikums Ipilimumab im Jahr 2011 über die letzten Jahre mit der Verfügbarkeit weiterer immunonkologischer sowie

zielgerichteter und immer effektiverer Therapieoptionen immens angestiegen. Mit den neuen Therapieoptionen kann zudem ein immer längeres Gesamtüberleben erreicht werden, wodurch eine längere Beobachtungsdauer der Patienten in onkologischen Studien erforderlich wird, um Vorteile neuer Therapieoptionen beim Gesamtüberleben aufzudecken. Vor diesem Hintergrund ist eine alleinige Betrachtung des Gesamtüberlebens nach einer noch relativ kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten nicht sinnvoll. Aus diesem Grund muss dem Progressionsfreien Überleben (PFS) als relevanter Endpunkt eine deutlich höhere Relevanz beigemessen werden als noch vor einigen Jahren.

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." [35, 36].

PFS wird von B-MS insbesondere als relevante Analyse zum OS angesehen, sofern Ergebnisse für das OS aufgrund der nötigen längeren Beobachtungsdauer noch nicht vorliegen bzw. noch unreif sind und wegen einer Verzerrung durch Folgetherapien insgesamt in ihrer Aussagekraft limitiert sind – wie im Falle des im Dossier dargestellten Vergleichs der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab-Monotherapie – oder nur explorativ zu betrachten sind. B-MS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen [40].

PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung (CA209-067) bzw. dem Datum der Baseline-Untersuchung (CA209-170) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die vom Studienarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am 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 ihrer Randomisierung zensiert. Patienten, die jegliche Folgetherapie zur Krebsbehandlung erhalten ohne vorherige dokumentierte Progression, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor oder mit Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung zensiert. PFS wird analog zur Hauptanalyse für OS analysiert und dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein (CA209-067) bzw. diejenigen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (CA209-170).

In Studie CA209-170 wurde zusätzlich zum PFS insgesamt, welches sämtliche Tumorlokalisationen umfasst, eine separate Analyse des intra- und extrakraniellen PFS durchgeführt. Besonders das intrakranielle PFS ist für die Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen von größter Bedeutung und war daher auch als primärer Endpunkt gewählt worden. Diese intrakranialen Daten werden weiter unten deskriptiv dargestellt.

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

Zusatzanalyse 2: Objektives Ansprechen

Die objektive Ansprechrate (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 [35, 36]. Nivolumab wurde insbesondere aufgrund des erreichten dauerhaften objektiven Ansprechens von der Food and Drug Administration (FDA) in einem beschleunigten Verfahren für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Dezember 2014 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen [51, 52]. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der beschleunigten Zulassung durch die FDA wird ORR von B-MS als wichtige Zusatzanalyse 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 (siehe Zusatzanalyse 1) einen sehr wichtigen und relevanten Endpunkt dar.

Neben der Analyse von ORR alleine werden in Studie CA209-067 zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens (Best Overall Response, BOR) sowie der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen dargestellt.

ORR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestätigtem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, jeweils pro Studienarm. Das objektive Ansprechen wurde vom Prüfarzt bestätigt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein (CA209-067).

BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Die BOR wurde vom Prüfarzt bestätigt.

Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Die für binäre Endpunkte relevanten Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR), reversiertes relatives Risiko (RRR; Kehrwert des RR) sowie absolute Risikoreduktion (ARR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Komparator jeweils inklusive 95 %-KI wurden nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Randomisierungsstrata berechnet. ARR ist die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab minus Komparator. Das

Ausmaß von BOR als Summe von vollständigem Ansprechen (CR) und partiellem Ansprechen (PR) wird pro Studienarm in Prozent mit 95 %-KI nach Clopper und Pearson dargestellt.

Die Berechnung und Darstellung des RRR (umgedrehte Effektrichtung) erfolgten lediglich aus formalen Gründen und nur in solchen Fällen, in denen das RR > 1 war.

In der Studie CA209-170 wurde die Ansprechrate separat für intrakranielles und extrakranielles Ansprechen für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, dargestellt, und wird zusätzlich deskriptiv berichtet.

Sensitivitätsanalysen für ausgewählte Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Sensitivitätsanalyse 1 – Krankheitsbedingte Symptome (Symptomskalen des EORTC QLQ C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und generische Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert (utility score))

Zur ergänzenden Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität unter Berücksichtigung eines validierten Responsekriteriums im Sinne einer individuellen MID wird als Sensitivitätsanalyse eine Responderanalyse der Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung mindestens um die MID durchgeführt. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der 2 Follow-Up-Zeitpunkte ein. Für die Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegt eine validierte MID von 10 Einheiten [53], für den EQ-5D-VAS von 7 mm bis 10 mm [46] und für den EQ-5D-Index-Wert von 0,08 Einheiten [46] vor.

Für die Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung um die MID werden die für binäre Endpunkte relevanten Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR), reversiertes relatives Risiko (RRR; Kehrwert des RR) sowie absolute Risikoreduktion (ARR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Komparator jeweils inklusive 95 %-KI nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Randomisierungsstrata berechnet. ARR ist die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab minus Komparator.

Sensitivitätsanalyse 2 – Krankheitsbedingte Symptome (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und generische Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert (utility score))

Zur ergänzenden Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität unter Berücksichtigung eines validierten Responsekriteriums im Sinne einer individuellen MID wird als Sensitivitätsanalyse die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung mindestens um die MID durchgeführt. In die Analyse gehen alle Patienten als verschlechtert ein, die um mindestens die MID verschlechtert bleiben oder nach Verschlechterung keine Daten mehr haben. Patienten, die sich wieder in den nicht klinisch relevanten Bereich unterhalb der MID verbessern, werden an ihrem letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der 2 Follow-Up-Zeitpunkte ein. Für die Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegt eine

validierte MID von 10 Einheiten [53], für den EQ-5D-VAS von 7 mm bis 10 mm [46] und für den EQ-5D-Index-Wert von 0,08 Einheiten [46] vor.

Für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um die MID werden die mediane Zeit bis zum Ereignis über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet sowie die Hazard Ratio mittels Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate jeweils inklusive 95 %-KI. Zusätzlich erfolgt die grafische Darstellung in Form von Kaplan-Meier-Plots.

Sensitivitätsanalyse 3 – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (Morbidität), gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) und EQ-5D-Index-Wert (utility score) (generische Lebensqualität)

Bei der VAS des EQ-5D (Morbidität), dem gesundheitlichen Status insgesamt (Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) und dem EQ-5D-Index-Wert (Lebensqualität gemäß EQ-5D) wurde jeweils als weitere Sensitivitätsanalyse die mittlere Werteänderung zur Baseline pro Erhebungszeitpunkt mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate bestimmt. Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden grafisch in Form des zeitlichen Verlaufs der jeweiligen mittleren Werteänderung zur Baseline inklusive Standardfehler für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Komparator dargestellt.

Sensitivitäts- und Zusatzanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit

Sensitivitätsanalyse 1: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Die Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress), die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, entspricht der für die Studie CA209-067 a priori geplanten Analyse der UE und wird daher als Sensitivitätsanalyse ergänzend zur Hauptanalyse der UE dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Analog zur Hauptanalyse werden Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE ausgewertet und dargestellt.

Sensitivitätsanalyse 2: Analyse der UE pro Zeiteinheit

Die Inzidenzen aller erfassten UE, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, wurden in CA209-067 für die Zeitintervalle 0-3 Monate, > 3-6 Monate, > 6-9 Monate, > 9-12 Monate und > 12 Monate bis Behandlungsende (d.h. Zeitintervall > 3 Monate, maximale Behandlungsdauer 36 Monate) analysiert. Dabei wurden jeweils die Patienten mit einem im zugehörigen Zeitfenster neu auftretenden UE gezählt; Patienten können somit in mehreren Zeitintervallen gezählt werden. Die Analyse wurde für Jegliches UE, UE Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE durchgeführt.

Zusatzanalyse 1: Bestes Ansprechen insgesamt und anhaltendes Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wurden, wie in Zusatzanalyse 2 in CA209-067 für das Gesamtüberleben beschrieben, für die Patienten analysiert, die die Therapie aufgrund von UE abbrechen mussten. Dabei wurden UE,

die zum Abbruch führten, ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung berücksichtigt.

Zusatzanalyse 2: Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Die Dauer des Ansprechens für Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrechen mussten, wurde zusätzlich analysiert. Die Analyse stellt neben der Dauer des Ansprechens die Zeit bis zum ersten Ansprechen, die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation, sowie die Überlebenszeit seit dem Datum der Randomisierung dar. Das Ansprechen (komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) wurde vom Prüfarzt bewertet.

Zusatzanalyse 3: Arzneimittelnebenwirkungen (NW) zur ergänzenden Beschreibung des Sicherheitsprofils

UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, stellen gerade bei onkologischen Präparaten aufgrund der hohen Grund-Morbidität der Patienten einen wichtigen Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie dar und werden daher von B-MS für die Studie CA209-067 als wichtige Zusatzanalyse zur ergänzenden Beschreibung des Sicherheitsprofils angesehen.

Die NW werden analog zur Hauptanalyse der allgemeinen UE als Jegliche NW, als NW Grad 3-4, als Schwerwiegende NW sowie als Therapieabbruch wegen NW ausgewertet und dargestellt.

Für die Studie CA209-170 sind nur Arzneimittelnebenwirkungen berichtet. Diese werden ergänzend deskriptiv dargestellt.

Zusatzanalysen 4 bis 6: Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT)

Der Vollständigkeit halber werden als weitere Zusatzanalysen die Inzidenzen für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) und Therapieabbrüche wegen UE (alle Inzidenzen ohne Schwellenwert) auf Ebene der Preferred Terms für Studie CA209-067 und CA209-038 in Anhang 4-G dargestellt. Diese Zusatzanalysen der Inzidenzen aller NW, SNW sowie Todesursachen für Studie CA209-170 werden ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Studie CA209-067

Die in CA209-067 durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-5 zusammengestellt. Die für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Analyse für das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 vs. 65 - < 75 vs. 75 - < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) führt nicht zu sinnvoll interpretierbaren Ergebnissen, weil Patienten doppelt gezählt werden. Dieses Subgruppenmerkmal ist durch die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 vs. ≥ 65) und II (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75) abgedeckt.

Zusätzlich zu den im Studienprotokoll a priori geplanten und festgelegten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität [54, 55], wurde folgende Subgruppenanalyse zusätzlich (post hoc) definiert und durchgeführt:

- Ethnie II (weiß vs. andere)

Die zusätzliche Subgruppenanalyse bei den Wirksamkeitsendpunkten soll dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext gemäß G-BA-VerfO besser beurteilen zu können.

Für die Verträglichkeitsendpunkte waren für die Studie CA209-067 in einem studienübergreifenden statistischen Analyseplan (SAP) die als a priori gekennzeichneten Subgruppen definiert [56].

Zusätzlich wurden weitere Subgruppenanalysen definiert und post hoc durchgeführt, die sich an den Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte orientieren (Tabelle 4-5). Die zusätzlich (post hoc) definierten und durchgeführten Subgruppenanalysen bei den UE sollen dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können und insbesondere auch die Faktoren Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte auf Effektmodifikation gemäß G BA-VerfO untersuchen zu können.

Insgesamt reflektieren die jeweils durchgeführten Subgruppenanalysen (a priori geplante sowie post hoc definierte) zum einen die prognostischen Faktoren im Anwendungsgebiet, die in Abschnitt 4.3.1.2.1 als Charakteristika der Studienpopulationen beschrieben sind. Hierzu zählen neben Alter, Geschlecht, Ethnie und Gesundheitszustand (ECOG Performance Status) insbesondere das Tumorstadium, der Metastasierungsstatus, das Vorliegen von Hirnmetastasen sowie der Serumspiegel der LDH. Zum anderen erlauben sie die Untersuchung von Ländereffekten und Effekten von Tumoreigenschaften.

Tabelle 4-5: Übersicht zu den durchgeführten Subgruppenanalysen (RCT CA209-067)

Gruppierende Variable **Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**CA209-067**	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität[(1)]	**Verträglichkeit[(2)]**
BRAF-Status lt. CRF[(3)] ▪ BRAF-Mutation positiv ▪ BRAF-Mutation negativ	a priori	post hoc
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF ▪ M0/ M1a/ M1b ▪ M1c	a priori	post hoc
Altersgruppe I ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre	a priori	a priori[(4)]

Gruppierende Variable **Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**CA209-067**	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität[1]	**Verträglichkeit[2]**
Altersgruppe II ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre	a priori	a priori[4]
Geschlecht ▪ männlich ▪ weiblich	a priori	a priori
Ethnie I ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere	a priori	a priori
Ethnie II ▪ weiß ▪ andere	post hoc	post hoc
Region ▪ USA ▪ Europäische Union ▪ Australien ▪ Rest der Welt	a priori	a priori
ECOG Performance Status ▪ 0 ▪ 1	a priori	post hoc
Hirnmetastasen ▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Raucher ▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Serumspiegel der LDH I ▪ ≤ ULN ▪ > ULN	a priori	post hoc
Serumspiegel der LDH II ▪ ≤ 2 * ULN ▪ > 2 * ULN	a priori	post hoc

Gruppierende Variable **Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**CA209-067**	
	Mortalität, Morbidität, Lebensqualität(1)	**Verträglichkeit(2)**
Stadium der Erkrankung nach AJCC ▪ III ▪ IV	a priori	post hoc
PD-L1-Status I ▪ < 1 % ▪ ≥ 1 %	a priori	post hoc
PD-L1-Status II ▪ < 5 % ▪ ≥ 5 %	a priori	post hoc
PD-L1-Status III ▪ < 10 % ▪ ≥ 10 %	a priori	post hoc

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschte Ereignisse; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Gesamtüberleben, krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Subgruppenanalysen zur generischen Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert) werden nicht dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.5).

(2) Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE); UE Grad 3-4; Schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; jeweils ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

(3) Dieses Subgruppenmerkmal wird nur für die Gesamtpopulation betrachtet.

(4) Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und II.

Methodik der Subgruppenanalysen

Für den Vergleich der Behandlung mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber dem Komparator innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden die nachstehend beschriebenen Methoden verwendet. Für alle Subgruppenanalysen wurden unstratifizierte Analysen verwendet.

Für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (Fragestellung D1) wurde kein direkter Vergleich durchgeführt. Für den hier geforderten Vergleich liegen lediglich Ergebnisse eines Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) vor, die von Atkins et al. beim American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 präsentiert wurden [13]. Die Darstellung der Ergebnisse dieses MAIC bezieht sich daher ausschließlich auf die Publikation von Atkins et al.

Für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der geeigneten ZVT bei vorbehandelten Patienten (Fragestellung D3) wurde weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich durchgeführt. Daher wurden jeweils auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Der Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) wird vom IQWiG und dem G BA nicht anerkannt und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen [57, 58]. B-MS sieht den Endpunkt als patientenrelevant an und stellt daher die Ergebnisse für die Gesamtpopulation und die BRAFwt-Teilpopulation dar; auf Subgruppenanalysen wird aufgrund der o.a. Nichtanerkennung des Endpunkts verzichtet.

Time-to-event-Analysen (Mortalität und Verträglichkeit)

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten verwendet. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurde der Chi-Quadrat-Test für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet.

Kontinuierliche Endpunkte (Morbidität und Lebensqualität)

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells waren BRAF-Status (nur für die Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation), PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurde der Typ III-F-Test für feste Effekte für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet.

Darstellung der Ergebnisse

Die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen innerhalb einzelner Studien werden tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 (Effektmodifikation vorhanden) [9] werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation und einer zusätzlichen Spalte mit den Interaktions-p-Werten des jeweiligen Tests dargestellt. Alle Subgruppenanalysen, für die sich keine Effektmodifikation zeigte, sind in Modul 5 [59] hinterlegt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [9] liegt bei einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der hier durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte ist jedoch eine Reihe von Limitationen [9] zu berücksichtigen.

So konnten die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Jede Analyse ist daher nur als deskriptiv zu betrachten und sollte unter Einbeziehung der medizinischen Rationale, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation vorsichtig interpretiert werden. Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur sehr vorsichtig interpretierbar, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist.

Ableitung von Aussagen

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte daher unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen zusammen mit einer möglichen medizinischen Rationalen.

Studie CA209-038

Für Studie CA209-038 waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen in den Nivolumab-Armen (11 bzw. 10 Patienten in Part 3 bzw. Part 4) wurden keine Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt. Dies gilt für alle Endpunkte.

Studie CA209-170

Aus den vorliegenden Publikationen sind keine a priori geplanten Subgruppenanalysen oder systematisch durchgeführten Subgruppenanalysen zu identifizieren. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung der Studie liegt aber bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf eine Publikation der Studienergebnisse. Darüber hinaus gehende Subgruppenanalysen sind daher nicht möglich. Zudem waren auch hier die Patientenzahlen sehr klein.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *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 zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CA209-038	nein	ja	laufend	09/2012 – 09/2017 (primärer Endpunkt) bzw. voraussichtlich 12/2018	Part 1: Einarmig Nivolumab Part 2: Einarmig Nivolumab+Ipilimumab Part 3: Arm A: Nivolumab+Ipilimumab Arm B: Nivolumab (zusätzlich war Arm C Ipilimumab geplant; gemäß Amendment 06 vom 23.03.2015 zum Studienprotokoll nicht zu Ende geführt und nicht in die Auswertung eingeschlossen) Part 4: Arm D: Nivolumab+Ipilimumab Arm E: Nivolumab
CA209-064	nein	ja	laufend	04/2013 – 04/2015 (primärer Endpunkt) bzw. voraussichtlich 04/2018	Arm A: Induktionsphase mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab, Dauertherapie Nivolumab Arm B: Induktionsphase mit Ipilimumab gefolgt von Nivolumab, Dauertherapie Nivolumab (Sequenzunterschied)
CA209-067	ja	ja	laufend	05/2013 – voraussichtlich 03/2019 Datenschnitt für die finale PFS-Analyse(1) 17.02.2015 Datenschnitt für die 18-Monats-Interims-OS-Analyse 10.11.2015 Datenschnitt für die finale OS-Analyse(1) 13.09.2016	Arm A: Nivolumab Arm B: Nivolumab+Ipilimumab Arm C: Ipilimumab

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CA209-069	ja	ja	laufend	08/2013 – 07/2014 (primärer Endpunkt ORR) bzw. voraussichtlich 02/2019 Datenschnitt für ORR (Primäranalyse): 24.07.2014 Datenschnitt für die finale CSR-Analyse: 04.09.2014 Datenschnitt Addendum-Report: 30.01.2015 Datenschnitt für die 24-Monats-OS-Analyse: 25.02.2016	Arm A: Nivolumab+Ipilimumab Arm B: Placebo+Ipilimumab
CA209-170	nein	nein(2)	laufend	11/2014 – 09/2017 (primärer Endpunkt) bzw. voraussichtlich 12/2022	Kohorte 1: Nivolumab Kohorte 2: Nivolumab Kohorte 3: Nivolumab+Ipilimumab
CA209-511	nein	ja	laufend	03/2016 – 04/2017 (primärer Endpunkt) bzw. voraussichtlich 04/2022	Arm A: Nivolumab (3 mg/kg i.v.) + Ipilimumab (1 mg/kg i.v.) gefolgt von Nivolumab Monotherapie (480 mg i.v. q4w) Arm B: Nivolumab (1 mg/kg i.v.) + Ipilimumab (3 mg/kg i.v.) gefolgt von Nivolumab Monotherapie (480 mg i.v. q4w) Arm C: Nivolumab (6 mg/kg i.v.) + Ipilimumab (1 mg/kg i.v.) gefolgt von Nivolumab Monotherapie (480 mg i.v. q4w)

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-742	nein	ja	laufend	10/2016 – 10/2017 (primärer Endpunkt) bzw. voraussichtlich 11/2020	Arm A: Nivolumab+Ipilimumab gefolgt von Nivolumab Monotherapie Arm B: Sequentielle Verabreichung von Nivolumab und Ipilimumab gefolgt von Nivolumab Monotherapie
NIBIT-M2	nein	ja	laufend	12/2012 – 01/2018 (primärer Endpunkt) bzw. voraussichtlich 01/2020	Arm A: Fotemustin Arm B: Fotemustin+Ipilimumab Arm C: Nivolumab+Ipilimumab
(1) Die a priori geplanten finalen Analysezeitpunkte waren für den Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab und Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab geplant, nicht aber für den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab. (2) B-MS war an der Studie CA209-170 finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt aber bei der akademischen Studiengruppe.					

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 11.04.2018.

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
CA209-064	Laufende Studie, falsche Intervention (Keine Kombinationstherapie, sondern Sequenztherapie: Nivolumab => Ipilimumab versus Ipilimumab => Nivolumab)
CA209-069	Laufende Studie, falsche Vergleichstherapie (Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab)
CA209-511	Laufende Studie, falsche Vergleichstherapie (Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab+Ipilimumab jeweils gefolgt von Nivolumab Monotherapie; verschiedene Dosierungsschemata)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA209-742	Laufende Studie, falsche Vergleichstherapie (Nivolumab+Ipilimumab gefolgt von Nivolumab versus sequentielle Verabreichung von Nivolumab und Ipilimumab gefolgt von Nivolumab)
NIBIT-M2	Laufende Studie, falsche Vergleichstherapie (Nivolumab+Ipilimumab versus Fotemustin versus Fotemustin+Ipilimumab)

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.

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

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

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

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde am 03.04.2018 eine bibliografische Literaturrecherche in den drei Datenbanken MEDLINE, Embase und The Cochrane Library durchgeführt. Die Suche ergab 564 Treffer, von denen 152 Duplikate waren. Die verbleibenden 408 Treffer wurden anhand ihrer Titel und Abstracts gescreent. Dabei wurden 412 Titel als nicht relevant ausgeschlossen und vier Publikationen wurden nach Volltextscreening als relevant eingestuft.

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[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CA209-067	clinicaltrials.gov: Registereintrag, Studienergebnisse [60] ICTRP WHO: Registereintrag [61] EU Clinical Trials Register: Registereintrag [62] PharmNet.Bund: Registereintrag, Ergebnisbericht [63]	ja	ja	laufend
CA209-038	clinicaltrials.gov: Registereintrag [64] ICTRP WHO: Registereintrag [65]	ja	nein	laufend
CA209-170	clinicaltrials.gov: Registereintrag [66] ICTRP WHO: Registereintrag [67]	ja	ja	laufend
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 10.04.2018. Die relevante Studie CA209-067 wurde in vier Studienregistern gefunden, CA209-170 und CA209-038 wurden in jeweils zwei Studienregistern gefunden.

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[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie: Nivolumab						
CA209-067	ja	ja	nein	ja [54, 55]	ja [60-63]	ja [68-71]
CA209-038	nein	ja	nein	nein[d]	ja [64, 65]	nein
CA209-170	nein	nein[e]	ja	nein[e]	ja [66, 67]	ja [23, 72]

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.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
d: Der finale Studienbericht liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. e: B-MS war an der Studie CA209-170 finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt aber bei der akademischen Studiengruppe. Es liegt B-MS kein Studienbericht vor.						

Es wurden keine relevanten Studien für die folgenden Vergleiche der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit der vom G-BA festgelegten ZVT identifiziert:

- **Fragestellung D1:** BRAF-V600-Teilpopulation;
  ZVT gemäß G-BA: Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib

- **Fragestellung D3:** vorbehandelte Patienten;
  ZVT gemäß G-BA: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (mit Ausnahme der Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin).

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.

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CA209-067	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III und IV)	Nivolumab (N = 316) Nivolumab+ Ipilimumab (N = 314) Ipilimumab (N = 315)	Behandlungsdauer Nivolumab Median 6,60 Monate Nivolumab+Ipilimumab Median 2,83 Monate Ipilimumab Median 3,02 Monate Beobachtungsdauer(1) Median Follow-up für OS in den 3 Gruppen: 18,63 – 30,41 Monate UE Follow-up 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation Datenschnitt für die finale PFS-Analyse(2): 17.02.2015 Datenschnitt für die 18-Monats-Interims-OS-Auswertung: 10.11.2015 Datenschnitt für die finale OS-Analyse(2): 13.09.2016	USA, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz, United Kingdom 05/2013 – laufend (Finale Analyse PFS mit Datenschnitt 17.02.2015; Interimsanalyse 18-Monats-OS mit Datenschnitt 13.11.2015; Finale Analyse OS mit Datenschnitt 13.09.2016; Nachbeobachtungs-analyse 36-Monats-OS mit Datenschnitt 24.05.2017;	Primäre EP: OS, PFS Patientenrelevante sekundäre EP: gesundheitsbezogene Lebensqualität generische Lebensqualität Patientenrelevanter explorativer EP: Verträglichkeit (UE)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Nachbeobachtung OS Bis zu 5 Jahre nach finaler OS-Analyse	Nachbeobachtung 48-Monats-OS mit Datenschnitt 08.05.2018; Nachbeobachtung OS bis zu 5 Jahre nach finaler OS-Analyse)	
CA209-038	RCT, offen, parallel, Phase 1	Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III und IV)	Nivolumab (N = 23) Nivolumab+ Ipilimumab (N = 37)	Behandlungsdauer: Studienteil 3: Nivolumab Median 5,52 Monate Nivolumab+Ipilimumab Median 4,73 Monate Studienteil 4: Nivolumab Median 10,69 Monate Nivolumab+Ipilimumab Median 4,14 Monate Beobachtungsdauer: Median Follow-up für OS in den beiden Gruppen: Studienteil 3: 21,22 – 22,67 Monate Studienteil 4: 18,71 – 24,15 Monate	Niederlande, Spanien, USA 06/2012 – laufend (Finale Analyse mit Datenschnitt 08.11.2017)	Primärer EP: Pharmakodynamik von Biomarkern Patientenrelevante sekundäre EP: Sicherheit und Verträglichkeit (UE), OS, PFS

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				UE Follow-up 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation Datenschnitt für finale Analyse: 08.11.2017		
CA209-170	RCT, offen, parallel, Phase II	Erwachsene mit AJCC Stadium IV Melanom und mind. 1 Hirnmetastase	Nivolumab+ Ipilimumab (N = 35) Nivolumab (N = 25) Nivolumab(3) (N = 16)	Beobachtungsdauer: Median Follow-up in den 3 Gruppen: 17 Monate UE Follow-up 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation Datenschnitt für 1. Interimsanalyse: 06.12.2016 Datenschnitt für 2. Interimsanalyse: 28.08.2017	Australien 11/2014 – laufend (Finale Analyse Intrakraniales Ansprechen mit Datenschnitt 11/2018; Letzter Datenschnitt voraussichtlich 12/2022)	Primärer EP: Intrakraniale Ansprechrate Patientenrelevante sekundäre EP: Extrakraniale Ansprechrate Gesamtansprechrate PFS (intra-, extrakranial und insgesamt) OS Verträglichkeit Lebensqualität

AJCC = American Joint Committee on Cancer; EP = Endpunkt; IQR = Interquartilsabstand; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = progressionsfreies Überleben (Progression free survival); RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

(1) Beobachtungsdauer des für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab und Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab finalen 28-Monats-OS Datenschnitts. Die Beobachtungsdauern des 36-Monats- und 48-Monats-Datenschnitts für die im Dossier dargestellten Behandlungsarme Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab werden in Tabelle 4-16 dargestellt.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
(2) Die finalen Analysezeitpunkte der Studie CA209-067 waren für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab geplant. Der in diesem Dossier dargestellte Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war nicht geplant, sodass auch keine finalen Analysezeitpunkte vorliegen.						
(3) Patienten mit Hirnmetastasen mit vorangegangener lokaler Therapie oder neurologischen Symptomen oder leptomeningealer Erkrankung (nicht randomisierte Patientenpopulation).						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der 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.***
CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	Nivolumab+Ipilimumab (Arm B): Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen gefolgt von Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen, sowie Nivolumab-Placebo in Woche 3 und 5 von Zyklus 1 und 2	Nivolumab (Arm A): Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen plus Ipilimumab-Placebo in Woche 1 und 4 sowie Nivolumab-Placebo in Woche 4 von Zyklus 1 und 2	Ein Zyklus ist als Behandlungszeitraum von 6 Wochen definiert. Keine Vorbehandlung mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV). Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) war zugelassen, sofern sie mind. 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen war und alle im Zusammenhang damit stehenden UE zum Ausgangszustand zurückgegangen waren oder sich stabilisiert hatten.
CA209-038[(1)] (Nivo+Ipi vs. Nivo)	Nivolumab+Ipilimumab (Arm A und Arm D[(2)]): Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen gefolgt von Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen	Nivolumab (Arm B und Arm E[(2)]): Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen	Keine Vorbehandlung mit anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137-, anti-OX-40-, anti-CD40- sowie anti-CTLA-4-Antikörpern. ≤ 20 % der Patienten waren mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium vorbehandelt.
CA209-170[(1)] (Nivo+Ipi vs. Nivo)	Nivolumab+Ipilimumab (Arm A): Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen gefolgt von Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen	Nivolumab (Arm B): Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen	Keine Vorbehandlung mit anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- sowie anti-CTLA-4-Antikörpern. Vorbehandlung mit BRAF- +/- MEK-Inhibitor nur bei intrakranialem Progress nach RECIST 1.1 (andere systemische Vorbehandlungen müssen mind. 28 Tage bzw. 5 Halbwertszeiten zurück liegen). Keine lokale Vorbehandlung der Hirnmetastasen (Chirurgie, stereotaktische Radiochirurgie, Ganzhirnbestrahlung).

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; i.v. = intravenös; Ipi = Ipilimumab; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; MEK = mitogen-activated protein-kinase-Kinase (synonym MAPKK); mg = Milligramm; Nivo = Nivolumab; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

(1) Es werden nur die Studienteile dargestellt, die randomisiert und kontrolliert sind.

(2) Teil 4 der Studie, die Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen umfasst.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CA209-067

Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation (Fragestellung D)**		***BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)***	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 314**	**Nivo N = 316**	***Nivo+Ipi N = 213***	***Nivo N = 216***
Alter [Jahre]				
Mittelwert	59,3	58,7	*61,1*	*61,5*
Median	61,0	60,0	*63,0*	*63,0*
Min; Max	18; 88	25; 90	*22; 88*	*27; 90*
SD	13,86	13,92	*13,65*	*12,99*
Altersgruppe [n (%)]				
< 65	185 (58,9)	198 (62,7)	*112 (52,6)*	*120 (55,6)*
≥ 65 – < 75	94 (29,9)	79 (25,0)	*69 (32,4)*	*64 (29,6)*
≥ 75	35 (11,1)	39 (12,3)	*32 (15,0)*	*32 (14,8)*
Geschlecht [n (%)]				
männlich	206 (65,6)	202 (63,9)	*143 (67,1)*	*140 (64,8)*
weiblich	108 (34,4)	114 (36,1)	*70 (32,9)*	*76 (35,2)*
Ethnie [n (%)]				
weiß	310 (98,7)	308 (97,5)	*211 (99,1)*	*210 (97,2)*
afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	*0 (0,0)*	*0 (0,0)*
asiatisch	2 (0,6)	2 (0,6)	*0 (0,0)*	*2 (0,9)*
amerik. Indianer/ Alaska	0 (0,0)	1 (0,3)	*0 (0,0)*	*0 (0,0)*
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	0 (0,0)	1 (0,3)	*0 (0,0)*	*1 (0,5)*
andere	2 (0,6)	4 (1,3)	*2 (0,9)*	*3 (1,4)*
nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	*0 (0,0)*	*0 (0,0)*
Region [n (%)]				
West-Europa & Kanada	177 (56,4) [EU]	170 (53,8) [EU]	*122 (57,3) [EU]*	*107 (49,5) [EU]*
Rest der Welt	33 (10,5)	40 (12,7)	*21 (9,9)*	*27 (12,5)*
USA	64 (20,4)	68 (21,5)	*40 (18,8)*	*52 (24,1)*
Australien	40 (12,7)	38 (12,0)	*30 (14,1)*	*30 (13,9)*
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF [n (%)]				
M0	12 (3,8)	21 (6,6)	*7 (3,3)*	*17 (7,9)*
M1a	46 (14,6)	46 (14,6)	*22 (10,3)*	*21 (9,7)*
M1b	71 (22,6)	64 (20,3)	*57 (26,8)*	*51 (23,6)*
M1c	185 (58,9)	185 (58,5)	*127 (59,6)*	*127 (58,8)*
BRAF-Status [n (%)][(1)]				
BRAF-V600-mutiert	102 (32,5)	98 (31,0)	*3 (1,4)*	*2 (0,9)*
BRAF-V600-wildtyp	212 (67,5)	218 (69,0)	*210 (98,6)*	*214 (99,1)*
PD-L1-Status I [n (%)]				
< 1 %	123 (39,2)	117 (37,0)	*87 (40,8)*	*85 (39,4)*
≥ 1 %	155 (49,4)	171 (54,1)	*101 (47,4)*	*115 (53,2)*

Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation (Fragestellung D)**		***BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)***	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 314**	**Nivo N = 316**	***Nivo+Ipi N = 213***	***Nivo N = 216***
PD-L1-Status II [n (%)]				
< 5 %	210 (66,9)	208 (65,8)	*144 (67,6)*	*140 (64,8)*
≥ 5 %	68 (21,7)	80 (25,3)	*44 (20,7)*	*60 (27,8)*
PD-L1-Status I [n (%)]				
< 10 %	232 (73,9)	229 (72,5)	*157 (73,7)*	*154 (71,3)*
≥ 10 %	46 (14,6)	59 (18,7)	*31 (14,6)*	*46 (21,3)*
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn [n (%)]				
≤ ULN	199 (63,4)	196 (62,0)	*130 (61,0)*	*132 (61,1)*
> ULN	114 (36,3)	112 (35,4)	*82 (38,5)*	*79 (36,6)*
≤ 2 * ULN	276 (87,9)	271 (85,8)	*184 (86,4)*	*183 (84,7)*
> 2 * ULN	37 (11,8)	37 (11,7)	*28 (13,1)*	*28 (13,0)*
nicht berichtet	1 (0,3)	8 (2,5)	*1 (0,5)*	*5 (2,3)*
Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte [n (%)]				
ja	11 (3,5)	8 (2,5)	*9 (4,2)*	*6 (2,8)*
nein	303 (96,5)	308 (97,5)	*204 (95,8)*	*210 (97,2)*
ECOG Performance Status [n (%)]				
0	230 (73,2)	238 (75,3)	*151 (70,9)*	*154 (71,3)*
1	83 (26,4)	77 (24,4)	*61 (28,6)*	*61 (28,2)*
2	0 (0,0)	1 (0,3)	*0 (0,0)*	*1 (0,5)*
nicht berichtet	1 (0,3)	0 (0,0)	*1 (0,5)*	*0 (0,0)*
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn [n (%)]				
III	17 (5,4)	25 (7,9)	*10 (4,7)*	*21 (9,7)*
IV	297 (94,6)	291 (92,1)	*203 (95,3)*	*195 (90,3)*
Vorherige neoadjuvante Therapie [n (%)]				
ja	3 (1,0)	1 (0,3)	*2 (0,9)*	*1 (0,5)*
nein	311 (99,0)	315 (99,7)	*211 (99,1)*	*215 (99,5)*
Vorherige adjuvante Therapie [n (%)]				
ja	68 (21,7)	73 (23,1)	*48 (22,5)*	*48 (22,2)*
nein	246 (78,3)	243 (76,9)	*165 (77,5)*	*168 (77,8)*

Studie CA209-067 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation (Fragestellung D)**		***BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)***	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 314**	**Nivo N = 316**	***Nivo+Ipi N = 213***	***Nivo N = 216***
Zeit seit Beendigung einer vorherigen adjuvanten Therapie bis zur Randomisierung [n (%)][(2)]				
< 6 Monate	25 (36,8)	21 (28,8)	*16 (33,3)*	*11 (22,9)*
≥ 6 Monate	43 (63,2)	51 (69,9)	*32 (66,7)*	*36 (75,0)*
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (1,4)	*0 (0,0)*	*1 (2,1)*
Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]				
ja	307 (97,8)	312 (98,7)	*207 (97,2)*	*212 (98,1)*
nein	7 (2,2)	4 (1,3)	*6 (2,8)*	*4 (1,9)*
Vorherige Radiotherapie [n (%)]				
ja	73 (23,2)	79 (25,0)	*53 (24,9)*	*62 (28,7)*
nein	241 (76,8)	237 (75,0)	*160 (75,1)*	*154 (71,3)*

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Ipi = Ipilimumab; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; MEK = mitogen-activated protein-kinase-Kinase (synonym MAPKK); Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = Standardabweichung; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) BRAF-Status laut IVRS.

(2) Nur Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie berücksichtigt. Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CA209-038 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Studie CA209-038 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Studienteil 3**		**Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen**		**Studienteile 3 und 4 gepoolt**	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 25**	**Nivo N = 11**	**Nivo+Ipi N = 10**	**Nivo N = 10**	**Nivo+Ipi N = 35**	**Nivo N = 21**
Alter [Jahre]						
Mittelwert	56,9	51,5	56,9	58,9	56,9	55,0
Median	57,0	53,0	58,0	63,5	58,0	61,0
Min; Max	36; 83	25; 74	44; 72	32; 74	36; 83	25; 74
SD	13,52	15,55	9,37	13,46	12,34	14,73
Geschlecht [n (%)]						
männlich	17 (68,0)	7 (63,6)	6 (60,0)	5 (50,0)	23 (65,7)	12 (57,1)
weiblich	8 (32,0)	4 (36,4)	4 (40,0)	5 (50,0)	12 (34,3)	9 (42,9)

Studie CA209-038 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Studienteil 3**		**Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen**		**Studienteile 3 und 4 gepoolt**	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 25**	**Nivo N = 11**	**Nivo+Ipi N = 10**	**Nivo N = 10**	**Nivo+Ipi N = 35**	**Nivo N = 21**
Ethnie [n (%)]						
weiß	25,0 (100,0)	11 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)	35 (100,0)	21 (100,0)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region [n (%)]						
Europa	10 (40,0)	6 (54,5)	7 (70,0)	4 (40,0)	17 (48,6)	10 (47,6)
Nord-Amerika	15 (60,0)	5 (45,5)	3 (30,0)	6 (60,0)	18 (51,4)	11 (52,4)
Metastasierung zu Studienbeginn [n (%)]						
M0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M1a	4 (16,0)	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (11,4)	4 (19,0)
M1b	5 (20,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (14,3)	3 (14,3)
M1c mit Hirnmetastasen	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (100,0)	10 (100,0)	10 (28,6)	11 (52,4)
M1c ohne Hirnmetastasen	14 (56,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (40,0)	2 (9,5)
nicht berichtet	2 (8,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (4,8)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn [n (%)]						
III	2 (8,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (4,8)
IV	23 (92,0)	10 (90,9)	10 (100,0)	10 (100,0)	33 (94,3)	20 (95,2)
BRAF-Status [n (%)]						
BRAF-V600-mutiert	9 (36,0)	4 (36,4)	7 (70,0)	3 (30,0)	16 (45,7)	7 (33,3)
BRAF-V600-wildtyp	13 (52,0)	7 (63,6)	3 (30,0)	7 (70,0)	16 (45,7)	14 (66,7)
nicht berichtet	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
PD-L1-Status lt. CRF [n (%)]						
< 1 %	12 (48,0)	4 (36,4)	2 (20,0)	2 (20,0)	14 (40,0)	6 (28,6)
≥ 1 %	11 (44,0)	5 (45,5)	2 (20,0)	1 (10,0)	13 (37,1)	6 (28,6)
nicht berichtet	1 (4,0)	2 (18,2)	6 (60,0)	7 (70,0)	7 (20,0)	9 (42,9)
PD-L1-Status lt. CRF [n (%)]						
< 5 %	16 (64,0)	7 (63,6)	2 (20,0)	2 (20,0)	18 (51,4)	9 (42,9)
≥ 5 %	7 (28,0)	2 (18,2)	2 (20,0)	1 (10,0)	9 (25,7)	3 (14,3)
nicht berichtet	1 (4,0)	2 (18,2)	6 (60,0)	7 (70,0)	7 (20,0)	9 (42,9)
PD-L1-Status lt. CRF [n (%)]						
< 10 %	20 (80,0)	8 (72,7)	2 (20,0)	2 (20,0)	22 (62,9)	10 (47,6)
≥ 10 %	3 (12,0)	1 (9,1)	2 (20,0)	1 (10,0)	5 (14,3)	2 (9,5)
nicht berichtet	1 (4,0)	2 (18,2)	6 (60,0)	7 (70,0)	7 (20,0)	9 (42,9)

Studie CA209-038 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Studienteil 3**		**Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen**		**Studienteile 3 und 4 gepoolt**	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 25**	**Nivo N = 11**	**Nivo+Ipi N = 10**	**Nivo N = 10**	**Nivo+Ipi N = 35**	**Nivo N = 21**
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn [n (%)]						
≤ ULN	20 (80,0)	10 (90,9)	8 (80,0)	8 (80,0)	28 (80,0)	18 (85,7)
> ULN	5 (20,0)	1 (9,1)	2 (20,0)	2 (20,0)	7 (20,0)	3 (14,3)
≤ 2 * ULN	24 (96,0)	11 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)	34 (97,1)	21 (100,0)
> 2 * ULN	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte [n (%)]						
ja	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (100,0)	10 (100,0)	10 (28,6)	11 (52,4)
nein	23 (92,0)	9 (81,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (65,7)	9 (42,9)
nicht berichtet	2 (8,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (4,8)
ECOG Performance Status [n (%)]						
0	23 (92,0)	8 (72,7)	8 (80,0)	9 (90,0)	31 (88,6)	17 (81,0)
1	2 (8,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (10,0)	2 (5,7)	3 (14,3)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (9,1)	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (4,8)
Vorheriger chirurgischer Eingriff [n (%)]	24 (96,0)	11 (100,0)	10 (100,0)	9 (90,0)	34 (97,1)	20 (95,2)
Vorherige Radiotherapie [n (%)]	5 (20,0)	3 (27,3)	1 (10,0)	3 (30,0)	6 (17,1)	6 (28,6)
Vorherige systemische Therapie [n (%)]	8 (32,0)	6 (54,5)	2 (20,0)	4 (40,0)	10 (28,6)	10 (47,6)
Adjuvante Therapie	3 (12,0)	6 (54,5)	1 (10,0)	1 (10,0)	4 (11,4)	7 (33,3)
Metastasierende Erkrankung	4 (16,0)	2 (18,2)	1 (10,0)	3 (30,0)	5 (14,3)	5 (23,8)
Neo-adjuvante Therapie	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (2,9)	1 (4,8)

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Ipi = Ipilimumab; LDH = Laktat-dehydrogenase; Max = Maximum; Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CA209-038 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Studie CA209-038 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Studienteil 3**		**Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen**		**Studienteile 3 und 4 gepoolt**	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 13**	**Nivo N = 7**	**Nivo+Ipi N = 3**	**Nivo N = 7**	**Nivo+Ipi N = 16**	**Nivo N = 14**
Alter [Jahre]						
Mittelwert	60,8	55,0	60,0	63,6	60,6	59,3
Median	60,0	61,0	60,0	66,0	60,0	63,0
Min; Max	40; 83	33; 74	53; 67	50; 74	40; 83	33; 74
SD	12,64	15,32	7,00	8,66	11,60	12,75
Geschlecht [n (%)]						
männlich	10 (76,9)	5 (71,4)	3 (100,0)	3 (42,9)	13 (81,3)	8 (57,1)
weiblich	3 (23,1)	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (57,1)	3 (18,8)	6 (42,9)
Ethnie [n (%)]						
weiß	13 (100,0)	7 (100,0)	3 (100,0)	7 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region [n (%)]						
Europa	5 (38,5)	3 (42,9)	2 (66,7)	1 (14,3)	7 (43,8)	4 (28,6)
Nord-Amerika	8 (61,5)	4 (57,1)	1 (33,3)	6 (85,7)	9 (56,3)	10 (71,4)
Metastasierung zu Studienbeginn [n (%)]						
M0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M1a	3 (23,1)	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	3 (21,4)
M1b	5 (38,5)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (31,3)	2 (14,3)
M1c mit Hirnmetastasen	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	7 (100,0)	3 (18,8)	7 (50,0)
M1c ohne Hirnmetastasen	3 (23,1)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	1 (7,1)
nicht berichtet	2 (15,4)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (7,1)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn [n (%)]						
III	2 (15,4)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (7,1)
IV	11 (84,6)	6 (85,7)	3 (100,0)	7 (100,0)	14 (87,5)	13 (72,9)
BRAF-Status [n (%)]						
BRAF-V600-mutiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BRAF-V600-wildtyp	13 (100,0)	7 (100,0)	3 (100,0)	7 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)
nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie CA209-038 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Studienteil 3**		**Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen**		**Studienteile 3 und 4 gepoolt**	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 13**	**Nivo N = 7**	**Nivo+Ipi N = 3**	**Nivo N = 7**	**Nivo+Ipi N = 16**	**Nivo N = 14**
PD-L1-Status lt. CRF [n (%)]						
< 1 %	7 (53,8)	3 (42,9)	0 (0,0)	2 (28,6)	7 (43,8)	5 (35,7)
≥ 1 %	5 (38,5)	3 (42,9)	1 (33,3)	1 (14,3)	6 (37,5)	4 (28,6)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (66,7)	4 (57,1)	2 (12,5)	5 (35,7)
PD-L1-Status lt. CRF [n (%)]						
< 5 %	9 (69,2)	5 (71,4)	0 (0,0)	2 (28,6)	9 (56,3)	7 (50,0)
≥ 5 %	3 (23,1)	1 (14,3)	1 (33,3)	1 (14,3)	4 (25,0)	2 (14,3)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (66,7)	4 (57,1)	2 (12,5)	5 (35,7)
PD-L1-Status lt. CRF [n (%)]						
< 10 %	11 (84,6)	6 (85,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	11 (68,8)	8 (57,1)
≥ 10 %	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (14,3)	2 (12,5)	1 (7,1)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (66,7)	4 (57,1)	2 (12,5)	5 (35,7)
Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn [n (%)]						
≤ ULN	10 (76,9)	7 (100,0)	3 (100,0)	6 (85,7)	13 (81,3)	13 (92,9)
> ULN	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	3 (18,8)	1 (7,1)
≤ 2 * ULN	13 (100,0)	7 (100,0)	3 (100,0)	7 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)
> 2 * ULN	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte [n (%)]						
ja	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	7 (100,0)	3 (18,8)	7 (50,0)
nein	11 (84,6)	6 (85,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (68,8)	6 (42,9)
nicht berichtet	2 (15,4)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (7,1)
ECOG Performance Status [n (%)]						
0	12 (92,3)	5 (71,4)	3 (100,0)	6 (85,7)	15 (93,8)	11 (78,6)
1	1 (7,7)	2 (28,6)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (6,3)	3 (21,4)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorheriger chirurgischer Eingriff [n (%)]	12 (92,3)	7 (100,0)	3 (100,0)	7 (100,0)	15 (93,8)	14 (100,0)
Vorherige Radiotherapie [n (%)]	3 (23,1)	2 (28,6)	1 (33,3)	2 (28,6)	4 (25,0)	4 (28,6)
Vorherige systemische Therapie [n (%)]	6 (46,2)	5 (71,4)	0 (0,0)	2 (28,6)	6 (37,5)	7 (50,0)
Adjuvante Therapie	3 (23,1)	5 (71,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	5 (35,7)
Metastasierende Erkrankung	2 (15,4)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (12,5)	3 (21,4)
Neo-adjuvante Therapie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)

Studie CA209-038 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Studienteil 3**		**Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen**		**Studienteile 3 und 4 gepoolt**	
Populationscharakteristika	**Nivo+Ipi N = 13**	**Nivo N = 7**	**Nivo+Ipi N = 3**	**Nivo N = 7**	**Nivo+Ipi N = 16**	**Nivo N = 14**
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Ipi = Ipilimumab; LDH = Laktat-dehydrogenase; Max = Maximum; Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CA209-170

Studie CA209-170 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation**	
Populationscharakteristika	**Arm A Nivo+Ipi**	**Arm B Nivo**
Alter [Jahre]		
Mittelwert	59	63
Min; Max	53; 68	52; 74
Geschlecht [n (%)]		
männlich	29 (82,9)	19 (76,0)
weiblich	6 (17,1)	6 (24,0)
Erhöhter Serumspiegel der LDH zu Studienbeginn [n (%)]	18 (51,4)	14 (56,0)
Anzahl an intrakranialen Metastasen (Target- und Non-Target-Läsionen) [n (%)]		
1	11 (31,4)	6 (24,0)
2-4	10 (28,6)	14 (56,0)
> 4	14 (40,0)	5 (20,0)
Summe der Durchmesser intrakranialer Target-Läsionen nach RECIST [mm (IQR)]	19 (13; 37)	17 (12; 29)
Extrakraniale Metastasen [n (%)]	30 (85,7)	21 (84,0)
Summe der Durchmesser extrakranialer Target-Läsionen nach RECIST [mm (IQR)]	90 (47; 120)	46 (28; 89)
ECOG Performance Status [n (%)]		
0-1	34 (97,1)	25 (100,0)
2	1 (2,9)	0 (0,0)
BRAF-V600-Mutation [n (%)]		
BRAF-V600E	14 (40,0)	11 (44,0)
BRAF-V600K	4 (11,4)	2 (8,0)
BRAF-V600R	1 (2,9)	1 (4,0)

Studie CA209-170 (Nivo+Ipi vs. Nivo)	**Gesamtpopulation**	
Populationscharakteristika	**Arm A Nivo+Ipi**	**Arm B Nivo**
Vorherige BRAF/MEK-Therapie [n (%)]		
ja	8 (22,9)	6 (24,0)
nein	27 (77,1)	19 (76,0)
Vorherige lokale Therapie von Hirnmetastasen [n (%)]		
Chirurgie	0 (0,0)	0 (0,0)
stereotaktische Radiochirurgie	0 (0,0)	0 (0,0)
Ganzhirnbestrahlung	0 (0,0)	0 (0,0)
Neurologische Symptomatik [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)
Leptomeningeales Melanom [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Ipi = Ipilimumab; IQR = Interquartilsabstand; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; MEK = mitogen-activated protein-kinase-Kinase (synonym MAPKK); Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors		

Tabelle 4-16: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT CA209-067

CA209-067	**Gesamtpopulation[(1)] (Fragestellung D)**		***BRAFwt-Teilpopulation[(1)] (Fragestellung D2)***	
Beobachtungsdauer (Monate)[(2)]				
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017				
	Nivo+Ipi N = 314	**Nivo N = 316**	***Nivo+Ipi N = 213***	***Nivo N = 216***
Mittelwert	27,82	26,53	26,14	25,81
Median	38,00	35,73	36,67	32,28
Min; Max	0,1; 45,6	0,0; 44,8	0,1; 45,6	0,0; 44,8
SD	15,482	15,454	15,941	15,703
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018				
	Nivo+Ipi N = 314	**Nivo N = 316**	***Nivo+Ipi N = 213***	***Nivo N = 216***
Mittelwert	33,62	31,58	31,42	30,72
Median	46,93	35,98	37,36	32,85
Min; Max	0,1; 56, 4	0,0; 56,4	0,1; 56,4	0,0; 56,4
SD	20,412	20,216	20,862	20, 467

CA209-067	**Gesamtpopulation[1] (Fragestellung D)**		***BRAFwt-Teilpopulation[1] (Fragestellung D2)***	
Behandlungsdauer (Monate)[3]				
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017				
	Nivo+Ipi N = 314	**Nivo N = 316**	***Nivo+Ipi N = 213***	***Nivo N = 216***
Mittelwert	10,77	14,25	9,78	14,92
Median[4]	2,83	6,60	2,78	7,85
Min; Max[5]	0,0; 44,7+	0,0; 44,1+	0,0; 44,5+	0,0; 44,1+
SD	13,547	14,474	12,803	14,770
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018				
	Nivo+Ipi N = 313	**Nivo N = 313**	***Nivo+Ipi N = 212***	***Nivo N = 215***
Mittelwert	11, 53	15,73	10,33	16,48
Median[4]	2,83	6,60	2,78	7,85
Min; Max[5]	0,0; 56,2+	0,0; 56,4+	0,0; 55,7+	0,0; 56,4+
SD	15,401	17,353	14,253	17,668

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; Ipi = Ipilimumab; Max = Maximum; Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; SD = Standardabweichung

(1) All Randomized Population.
(2) Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum, für das bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren (für noch lebende Patienten) oder dem Datum des Todes.
(3) Patienten, die mind. eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (All-Treated-Population).
(4) Basierend auf Kaplan-Meier-Methode.
(5) + zeigt zensierte Werte an.

Tabelle 4-17: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT CA209-038

CA209-038	**Gesamtpopulation[1] (Fragestellung D)**		***BRAFwt-Teilpopulation[1] (Fragestellung D2)***	
Beobachtungsdauer (Monate)[2]				
Studienteil 3				
	Nivo+Ipi N = 25	**Nivo N = 11**	***Nivo+Ipi N = 13***	***Nivo N = 7***
Mittelwert	21,04	18,34	*21,07*	*16,31*
Median	21,22	22,67	*20,99*	*19,81*
Min; Max	6,1; 30,8	1,4; 28,1	*7,3; 29,4*	*1,4; 28,1*
SD	7,299	9,681	*6,467*	*10,933*

CA209-038	**Gesamtpopulation[1] (Fragestellung D)**		***BRAFwt-Teilpopulation[1] (Fragestellung D2)***	
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen				
	Nivo+Ipi N = 10	**Nivo N = 10**	***Nivo+Ipi N = 3***	***Nivo N = 7***
Mittelwert	22,27	16,01	*25,37*	*15,93*
Median	24,15	18,71	*24,15*	*14,42*
Min; Max	2,2; 28,1	1,1; 30,9	*23,9; 28,1*	*2,2; 30,9*
SD	7,329	11,899	*2,356*	*12,476*
Studienteil 3 und 4 gepoolt				
	Nivo+Ipi N = 35	**Nivo N = 21**	***Nivo+Ipi N = 16***	***Nivo N = 14***
Mittelwert	21,39	17,23	*21,88*	*16,12*
Median	23,95	22,67	*23,34*	*17,12*
Min; Max	2,2; 30,8	1,1; 30,9	*7,3; 29,4*	*1,4; 30,9*
SD	7,221	10,583	*6,100*	*11,272*
Behandlungsdauer (Monate)				
Studienteil 3				
	Nivo+Ipi N = 25	**Nivo N = 11**	***Nivo+Ipi N = 13***	***Nivo N = 7***
Median	4,73	5,52	*7,82*	*3,22*
Min; Max[3]	0,7; 31,2+	1,3; 20,2	*1,3; 26,9*	*1,3; 20,2*
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen				
	Nivo+Ipi N = 10	**Nivo N = 10**	***Nivo+Ipi N = 3***	***Nivo N = 7***
Median	4,14	10,69	*24,31*	*5,95*
Min; Max[3]	0,7; 24,6	0,5; 31,3+	*6,0; 24,6*	*0,5; 31,3+*
Studienteil 3 und 4 gepoolt				
	Nivo+Ipi N = 35	**Nivo N = 21**	***Nivo+Ipi N = 16***	***Nivo N = 14***
Median	4,73	5,95	*8,26*	*4,58*
Min; Max[3]	0,7; 31,2+	0,5; 31,3+	*1,3; 26,9*	*0,5; 31,3+*

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; Ipi = Ipilimumab; Max = Maximum; Min = Minimum; Nivo = Nivolumab; SD = Standardabweichung

(1) Patienten, die mind. eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (All-Treated-Population).

(2) Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum, für das bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren (für noch lebende Patienten) oder dem Datum des Todes.

(3) + zeigt zensierte Werte an.

Tabelle 4-18: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT CA209-170 (Datenschnitt vom 28.08.2017)

CA209-170	**Beobachtungsdauer (Monate)**	
	Gesamtpopulation[(1)] (Fragestellung D)	
	Arm A: Nivo+Ipi **N = 35**	**Arm B: Nivo** **N = 25**
Median	14	17
IQR	8; 22	13; 22
CA209-170	**Behandlungsdauer (Monate)**	
	Gesamtpopulation[(1)] (Fragestellung D)	
	Arm A: Nivo+Ipi **N = 35**	**Nivo** **N = 25**
Median	k.A.	k.A.

Ipi = Ipilimumab; IQR = Interquartilsabstand; k.A. = keine Angabe; Nivo = Nivolumab

(1) Patienten, die mind. eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (All-Treated-Population).

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.

4.3.1.2.1.1 Studie CA209-067

Studienziel

Mit der Studie CA209-067 sollte untersucht werden, welchen klinischen Vorteil – ausgedrückt als Progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer des Gesamtüberlebens (OS), Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des objektiven Ansprechens und Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen sowie Lebensqualität und Verträglichkeit – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bzw. Nivolumab als Monotherapie gegenüber Ipilimumab bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus hat. In diesem Dossier wird gemäß der ZVT-Festlegung des G-BA nur der nicht vorab geplante Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab als Monotherapie eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studie CA209-067 wurde als randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III durchgeführt. An der Studie waren 137 Studienzentren in 21 Ländern (Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich) beteiligt.

Interventionen

Im Nivolumab+Ipilimumab-Arm der Studie CA209-067 erhielten die Patienten Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht kombiniert mit Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht mit jeweils insgesamt vier Infusionen, gefolgt von Nivolumab alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion.

Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-067 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht.

Im Ipilimumab-Arm der Studie CA209-067 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle drei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht mit insgesamt vier Infusionen.

Zusätzlich zum Arzneimittel erhielten die Patienten in den Studienarmen jeweils Placebo entsprechend den Dosierungsrichtlinien für die korrespondierende Medikation in den anderen Verum-Armen.

Fallzahl

Für die Studie CA209-067 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf die co-primären Endpunkte PFS und OS und den Vergleich von der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und der Monotherapie Nivolumab vs. Ipilimumab bezieht, mit einer Festlegung des α-Levels von 0,01 für PFS und 0,04 für OS. Hieraus ergab sich eine geplante Anzahl von 915 Patienten für eine Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme. Die formalen Analysen von PFS und OS waren zeitversetzt geplant.

Für jeden Vergleich des PFS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von neun Monaten (Minimum sechs Monate) und einem HR von 0,71 bei einem 2-seitigen Typ-I-Fehler von 0,005 eine geplante Power von etwa 83 %. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 266 Ereignisse in der Kontrollgruppe und 223 Ereignisse jeweils in den experimentellen Armen erwartet.

Für jeden Vergleich des OS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten (Minimum 22 Monate) und einem HR von 0,65 bei einem 2-seitigen Typ-I-Fehler von 0,02 eine geplante Power von etwa 99 %. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 240 Ereignisse in der Kontrollgruppe und 202 Ereignisse jeweils in den experimentellen Armen erwartet.

Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf Daten aus der Studie MDX010-20 und für die experimentellen Arme aus den Studien CA209-038 (PFS) bzw. CA209-003 (OS).

Die Studie und die zu der geplanten Fallzahl erforderliche Beobachtungsdauer war somit für einen formalen Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab sowie Nivolumab+Ipilimumab vs.

Ipilimumab geplant, nicht aber für den im vorliegenden Dossier dargestellten Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie CA209-067 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). Die Erkrankung sollte durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein. Es wurden sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor eingeschlossen. Des Weiteren durften Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn sie im fortgeschrittenen Melanom-Stadium bisher nicht systemisch behandelt worden waren. Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie des Melanoms war zulässig, wenn sie bis sechs Wochen vor Randomisierung abgeschlossen war.

Randomisierung

In der Studie CA209-067 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 den drei Studienarmen zugewiesen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach PD-L1-Status (positiv (≥ 5 %) vs. negativ (< 5 %)/nicht quantifizierbar), BRAF-Status (BRAF-V600-mutiert vs. BRAF-V600-wildtyp) und Metastasierungsstatus (M0/M1a/M1b vs. M1c).

Studiendauer

Die geplante Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Für die Dauer der Studie CA209-067 ist OS als einer der beiden primären Endpunkte bestimmend: Die finale Analyse zu diesem Endpunkt für den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab war nach einem Follow-up von 28 Monaten (Minimum 22 Monate) geplant. Mit dem Einschluss von Patienten wurde am 11. Juni 2013 begonnen. Der finale Datenschnitt zum OS für den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab erfolgte am 13. September 2016. Eine zusätzliche Nachbeobachtung des OS kann bis zu maximal 5 Jahre nach finaler OS-Analyse weitergeführt werden. Die Studie wird beendet, sobald die Nachbeobachtung zum OS abgeschlossen ist.

Die prädefinierte finale Analyse zum co-primären Endpunkt PFS wurde durchgeführt, als ein Follow-up von mindestens 9 Monaten seit Einschluss der Patienten erreicht war (Datenschnitt vom 17. Februar 2015). Die Studie CA209-067 wurde im Anschluss unverändert fortgeführt: Die Patienten verblieben bis zur finalen OS-Analyse doppelt verblindet im jeweiligen Studienarm.

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA209-067 beziehen sich ausschließlich auf den Vergleich von der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab als Monotherapie. Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum vom 11. Juni 2013 bis zum Datenschnitt am 24. Mai 2017 (36-

Monats-Datenschnitt) bzw. bis zum Datenschnitt vom 8. Mai 2018 (48-Monats-Datenschnitt, nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie CA209-067 wird als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht:

- Gesamtüberleben (OS)

Als weitere patientenrelevante Endpunkte werden u.a. untersucht:

- Krankheitsbedingte Morbidität anhand von Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE.

Patientencharakteristika

Von der Gesamtpopulation der Studie CA209-067 wurden gemäß der für das Dossier relevanten Fragestellung ausschließlich Patienten eingeschlossen, die entweder die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab oder Nivolumab als Monotherapie erhielten.

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom typisch sind (Tabelle 4-12). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab- bzw. Nivolumab-Gruppe waren im Durchschnitt 59,3 bzw. 58,7 Jahre alt, rund 65,6 bzw. 63,9 % waren männlich, und 98,7 bzw. 97,5 % der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. Jeweils 56,4 bzw. 53,8 % der Patienten wurden in der Europäischen Union (EU) (inkl. Deutschland) randomisiert. Im Hinblick auf die Erkrankungsschwere bei Studienbeginn wie AJCC-Stadium III oder IV sowie Metastasierungsstatus gab es keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger krebsbedingter chirurgischer Behandlung, vorheriger Radiotherapie und vorheriger neoadjuvanter sowie adjuvanter Therapie unterschieden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nicht. Des Weiteren gab es keine Unterschiede bei den prognostischen Faktoren wie LDH-Serumspiegel zu Studienbeginn oder Hirnmetastasen in der Krankengeschichte.

In Tabelle 4-12 sind die Charakteristika der für das Dossier relevanten Gesamtpopulation (Fragestellung D) sowie der vom G-BA definierten Teilpopulationen der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation, Fragestellung D2) aufgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der CA209-067-Population auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der CA209-067-Population (Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab) sind aus mehreren Gründen sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (EU und USA) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (76,1 %), und 98,1 % der eingeschlossenen Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-12).

Zum anderen sind die demografischen 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 [73]. In dieser Kohortenstudie waren Patienten mit allen AJCC-Stadien (0 bis IV) vertreten, 9 % in Stadium III und 2,4 % in Stadium IV. Dies stimmt mit der hier herangezogenen Studienpopulation weitestgehend überein.

Darüber hinaus betrug die Dosis der Vergleichstherapie Nivolumab im Vergleichsarm der Studie 3 mg/kg KG als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Diese Dosierung entspricht exakt der initial zugelassenen Anwendung von Nivolumab in Deutschland. Die seit dem 23.04.2018 zugelassene fixe Dosierung von 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen bzw. 480 mg Nivolumab alle vier Wochen entspricht laut EMA der Sicherheit und Wirksamkeit des vorherigen und in CA209-067 eingesetzten Körpergewichts-adjustierten Dosisregime. Somit ist auch nach Zulassung dieser neuen Dosierung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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

4.3.1.2.1.2 Studie CA209-038

Studienziel

Mit der Studie CA209-038 sollte untersucht werden, welchen Einfluss Nivolumab und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten ab 16 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom (AJCC Stadium III – IV) auf die Pharmakodynamik von immunmodulatorischen Biomarkern in Tumorbiopsien, zirkulierenden T-Zellen, bzw. auf Interferon, Interferon-induzierbare Faktoren und T-Zell-Infiltration hat. In diesem Dossier eingeschlossen und hier beschrieben werden nur die Studienarme, die randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden (Arm A, B, D, E aus Teil 3 und 4).

Studiendesign

Die Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 wurden als randomisierte, offene Studie der Phase I durchgeführt. An der Studie waren Zentren in den Niederlanden, Spanien und den USA beteiligt.

Interventionen

In den Nivolumab+Ipilimumab-Armen der Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 erhielten die Patienten Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht kombiniert mit

Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht mit jeweils insgesamt vier Infusionen, gefolgt von Nivolumab alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion.

In den Nivolumab-Armen der Studie CA209-038 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht.

Fallzahl

Für die Studie CA209-038 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt bezieht, d.h. die Untersuchung des Einflusses von Nivolumab und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf die Pharmakodynamik von immunmodulatorischen Biomarkern. Die Schätzung beruht auf dem in den ersten Teilen der Studie festgelegten optimalen Zeitpunkt der Biopsienahmen und der Wahrscheinlichkeiten einer Standardabweichung innerhalb eines Patienten von 0,5.

Mit einer Fallzahl von 30 Patienten, die im Arm A der Studienteile 2 und 3 behandelt werden und bei denen die Biopsienahme zum optimalen Zeitpunkt stattfindet, beläuft sich die maximale Breite des zweiseitigen 95 %-KI auf 37 % unter der Annahme, dass die Erhöhung der aktivierten T-Zellen zwischen 20 % und 60 % im Vergleich zur Baseline-Messung liegt.

Mit einer Fallzahl von 10 Patienten, die im Arm B behandelt werden und bei denen die Biopsienahme zum optimalen Zeitpunkt stattfindet, beläuft sich die maximale Breite des zweiseitigen 95 %-KI auf 59 % unter der Annahme, dass die Erhöhung der aktivierten T-Zellen zwischen 20 % und 30 % im Vergleich zur Baseline-Messung liegt.

Jeweils weitere 10 Patienten werden in Arm D und E behandelt werden, um weitere Informationen über die Effekte von Nivolumab und Nivolumab+Ipilimumab auf Biomarker zu untersuchen. Bei dieser Fallzahl liegt die Wahrscheinlichkeit, dass mind. ein Auftreten eines UE (oder eines Ansprechens) beobachtet wird, bei 90 % unter der Annahme einer 21-prozentigen Inzidenz des Events in der untersuchten Population.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie CA209-038 umfasste Patienten im Alter von > 16 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, d.h., es musste entweder ein histologisch gesichertes Stadium III oder ein Stadium IV (Fernmetastasen) diagnostiziert worden sein, in dem eine Resektion nicht möglich ist. Die Erkrankung sollte durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein. Es wurden sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor eingeschlossen. Des Weiteren durften Patienten in die randomisierten Teile 3 und 4 nur dann eingeschlossen werden, wenn sie im fortgeschrittenen Melanom-Stadium bisher nicht mit einem CTLA-4-inhibierenden Antikörper oder einer anderen Therapie, die auf co-regulatorische Proteine von T-Zellen wirkt (z.B. anti-CD137-, anti-PD-1-, anti-PD-L1-Antikörper) behandelt worden sind.

Randomisierung

Im randomisierten Teil 3 und 4 der Studie CA209-038 wurden die Patienten ohne aktive Hirnmetastasen im Verhältnis 2:1 den beiden Studienarmen A (Nivolumab+Ipilimumab) und B (Nivolumab) zugewiesen. Patienten mit Hirnmetastasen wurden 1:1 auf die beiden Arme D und E randomisiert.

Studiendauer

Die Studie CA209-038 wurde für eine Dauer von zwei Jahren geplant. Nach Beendigung der Studiendauer von zwei Jahren können die Patienten in die Extensionsphase übergehen. Nach Beendigung der Studienmedikation oder am Ende der 2 Jahre werden zwei weitere Follow-up-Termine nach 40-60 und 101-120 Tagen durchgeführt.

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA209-038 beziehen sich ausschließlich auf die Studienarme, die randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden (Arm A, B, D, E der Teile 3 und 4). Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum vom 18. Juni 2012 bis zum Datenschnitt am 08. November 2017 (mediane Beobachtungszeit 24 Monate).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie CA209-038 werden als patientenrelevante sekundäre Endpunkte untersucht:

- Gesamtüberleben (OS)
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE.

Patientencharakteristika

Die in der Studie CA209-038 untersuchten Patienten wurden gemäß der für das Dossier relevanten Fragestellung entweder mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab oder Nivolumab als Monotherapie behandelt.

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom typisch sind (Tabelle 4-13, Tabelle 4-14). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab- bzw. Nivolumab-Gruppe waren im Durchschnitt 56,9 bzw. 55,0 Jahre alt, rund 65,7 % bzw. 57,1 % waren männlich, und alle Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. Jeweils 48,6 % bzw. 47,6 % der Patienten wurden in der Europäischen Union (EU) randomisiert. Im Hinblick auf die Erkrankungsschwere bei Studienbeginn nach AJCC-Stadium III oder IV gab es keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger chirurgischer Behandlung und vorheriger Radiotherapie unterschieden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nicht. Aufgrund der kleinen Patientenzahl gibt es vereinzelt Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Des Weiteren gab es keine Unterschiede bei den prognostischen Faktoren wie LDH-Serumspiegel zu Studienbeginn. Mehr als 80 % der Patienten waren ausschließlich adjuvant oder neoadjuvant vorbehandelt.

In Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 sind die Charakteristika der für das Dossier relevanten Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) aufgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der CA209-038-Population auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der CA209-038-Population (Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab) sind aus mehreren Gründen sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie in westlichen Industrieländern durchgeführt und alle eingeschlossenen Patienten zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Tabelle 4-13).

Zum anderen sind die demografischen Eigenschaften der Studienpopulation mit Melanom-Patienten in Deutschland vergleichbar. In der oben bereits beschriebenen prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom waren die Patienten durchschnittlich 60,6 Jahre alt, 52,2 % waren Männer und 47,8 % Frauen [73]. Dies stimmt mit der hier herangezogenen Studienpopulation weitestgehend überein. In dieser Kohortenstudie waren Patienten mit allen AJCC-Stadien (0 bis IV) vertreten, 9 % in Stadium III und 2,4 % in Stadium IV.

Darüber hinaus betrug die Dosis der Vergleichstherapie Nivolumab im Vergleichsarm der Studie 3 mg/kg KG als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Diese Dosierung entspricht exakt der initial zugelassenen Anwendung von Nivolumab in Deutschland. Die seit dem 23.04.2018 zugelassene fixe Dosierung von 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen bzw. 480 mg Nivolumab alle vier Wochen entspricht laut EMA der Sicherheit und Wirksamkeit des vorherigen und in CA209-038 eingesetzten Körpergewichts-adjustierten Dosisregime. Somit ist auch nach Zulassung dieser neuen Dosierung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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

4.3.1.2.1.3 Studie CA209-170

Studienziel

Mit der Studie CA209-170 sollte untersucht werden, welche klinische Wirksamkeit – ausgedrückt als intra- und extrakraniale Ansprechrate, Gesamtansprechrate, Progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer des Gesamtüberlebens (OS), Klinisches Ansprechen anhand von immune related response criteria (irRC) sowie Lebensqualität und Verträglichkeit – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bzw. Nivolumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (AJCC Stadium IV) mit Hirnmetastasen hat. In diesem Dossier wird nur der Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab als Monotherapie bei Patienten, die keine vorangegangene lokale Therapie der Hirnmetastasen, neurologische Symptome oder leptomeningeale Erkrankung aufweisen, eingeschlossen (randomisierter Studienteil, Arm A und B).

Studiendesign

Die Studie CA209-170 wurde als randomisierte, offene Studie der Phase II durchgeführt. An der Studie waren vier Studienzentren in Australien beteiligt.

Interventionen

Im Nivolumab+Ipilimumab-Arm der Studie CA209-170 erhielten die Patienten Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht kombiniert mit Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht mit jeweils insgesamt vier Infusionen, gefolgt von Nivolumab alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion.

Im Nivolumab-Arm der Studie CA209-170 erhielten die Patienten das Arzneimittel jeweils alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht.

Fallzahl

Für die Studie CA209-170 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt intrakraniales Ansprechen bezieht, mit einer Festlegung des α-Levels von 0,05. Hieraus ergab sich eine geplante Anzahl von 60 Patienten für die Arme A und B, sowie 15 Patienten für den Arm C (symptomatische Hirnmetastasen, vorbehandelte Patienten oder leptomeningeale Erkrankung).

Für den primären Endpunkt ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen und einer mindestens 18 prozentigen Erhöhung des intrakranialen Ansprechens eine geplante Power von mind. 80 %.

Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte auf Daten aus der von Agarwala et al. 2004 publizierten Phase II Studie zur Anwendung von Temozolomid bei Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen [74].

Die Studie und somit die zu der geplanten Fallzahl erforderliche Beobachtungsdauer war für einen Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab nicht geplant. Vorrangiges Ziel dieser Studie war vielmehr die Abschätzung der Wirksamkeit dieser beiden Therapieregimes bei Melanom-Patienten mit Hirnmetastasen, ohne diese miteinander zu vergleichen.

In die Studie CA209-170 wurden zwischen dem 4. November 2014 und dem 21. April 2017 79 Patienten eingeschlossen, von denen 3 Patienten vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die ersten 6 asymptomatischen Patienten mit nicht vorbehandelten Hirnmetastasen wurden Arm B (Nivolumab) zugeteilt und für mindestens 6 Wochen behandelt. Nach positiver Beurteilung der Verträglichkeit im Rahmen der ersten Interimsanalyse (Datenschnitt vom 06.12.2016) wurde die Studie fortgeführt. Alle asymptomatischen Patienten mit nicht vorbehandelten Hirnmetastasen wurden im Verhältnis 30:24 in die beiden Arme A:B randomisiert. Patienten, die den Einschlusskriterien des Arms C entsprachen, wurden ohne Randomisierung in die Studie aufgenommen.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie CA209-170 umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im AJCC Stadium IV mit Hirnmetastasen, d.h., es musste ein histologisch gesichertes Stadium IV (Fernmetastasen) und mindestens eine radiologisch nachgewiesene Hirnmetastase (≥ 5 mm und ≤ 40 mm nach RECIST Version 1.1) diagnostiziert worden sein. Es wurden sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor eingeschlossen. Des Weiteren durften Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn noch keine lokale Behandlung der Hirnmetastasen stattgefunden hatte und keine systemische Therapie des Melanoms innerhalb der letzten 28 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Baseline durchgeführt wurde. Eine Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor mit oder ohne MEK-Inhibitor war nur zulässig, wenn ein intrakranialer Progress nachgewiesen werden konnte (RECIST > 20 % oder neue Hirnmetastase).

Randomisierung

In der Studie CA209-170 wurden die Patienten nach einer initialen Sicherheitsphase im Verhältnis 30:24 den beiden Studienarmen A:B zugewiesen. Die Randomisierung fand sowohl für das Studienpersonal als auch die Prüfärzte und Patienten verblindet statt und wurde stratifiziert nach Zentrum. Nach abgeschlossener Randomisierung wurde die Behandlung offen kommuniziert.

Studiendauer

Die Studiendauer richtet sich nach den für die einzelnen Endpunkte bestimmten Beobachtungszeiträumen. Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens (5 Jahre) handelt es sich dabei um 3 Jahre. Nebenwirkungen werden bis 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation beobachtet.

Mit dem Einschluss von Patienten wurde am 4. November 2014 begonnen. Der erste Interims-Datenschnitt erfolgte am 6. Dezember 2016. Angesichts der kommerziellen Verfügbarkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab in Australien wurden, nach Genehmigung durch die Ethikkommission, die verbleibenden neun Patienten dem Arm A zugeteilt. Am 28. August 2017 fand der Datenschnitt zum Erfassen des primären Endpunktes und einiger sekundärer Endpunkte statt. Der primäre finale Datenschnitt wird im November 2018 und das voraussichtliche Studienende im Dezember 2022 erwartet.

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie CA209-170 beziehen sich ausschließlich auf den Vergleich von der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab als Monotherapie in asymptomatischen Patienten mit nicht vorbehandelten Hirnmetastasen (Arm A und B). Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitraum vom 4. November 2014 bis zum Datenschnitt am 28. August 2017.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie CA209-170 wird als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht:

- Intrakraniale Ansprechrate

Als weitere patientenrelevante Endpunkte werden u.a. untersucht:

- Extrakraniale Ansprechrate
- Gesamtansprechrate
- Progressionsfreies Überleben (intrakranial, extrakranial, insgesamt)
- Gesamtüberleben (OS)
- Lebensqualität
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie

Patientencharakteristika

Von der Gesamtpopulation der Studie CA209-170 wurden gemäß der für das Dossier relevanten Fragestellung ausschließlich asymptomatische Patienten mit nicht vorbehandelten Hirnmetastasen eingeschlossen, die entweder die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab oder Nivolumab als Monotherapie erhielten. Symptomatische Patienten, Patienten mit gescheiterter lokaler Therapie der Hirnmetastasen oder Patienten mit leptomeningealer Erkrankung wurden im Dossier nicht berücksichtigt, da diese Patientenpopulation lediglich mit der Nivolumab-Monotherapie, nicht aber mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab behandelt wurden.

Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich in den meisten demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Stadium IV typisch sind, nicht (Tabelle 4-15). Ausnahme ist das Vorhandensein von Hirnmetastasen, was durch die Einschlusskriterien bedingt ist. Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab- bzw. Nivolumab-Gruppe waren im Median 59 bzw. 63 Jahre alt und rund 83 % bzw. 76 % waren männlich. Im Hinblick auf den BRAF-V600-Mutationsstatus, erhöhten Serumspiegeln der LDH, der Summe der Durchmesser intrakranialer Target-Läsionen und extrakranialen Metastasen gab es keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger BRAF/MEK-Inhibitor-basierter Behandlung unterschieden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen nicht. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lagen bezüglich der Anzahl an Hirnmetastasen sowie der Summe der Durchmesser extrakranialer Target-Läsionen vor (Nivolumab+Ipilimumab: > 4 Hirnmetastasen 40 %, Summe der Durchmesser 90 mm; Nivolumab: > 4 Hirnmetastasen 20 %, Summe der Durchmesser 46 mm). Diese Imbalance zwischen den beiden Behandlungsgruppen kann zu einer möglichen Verzerrung der Studienergebnisse führen.

In Tabelle 4-15 sind die Charakteristika der für das Dossier relevanten Populationen aufgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der CA209-170-Population auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der CA209-170-Population (asymptomatische Patienten mit nicht vorbehandelten Hirnmetastasen: Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab) sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurde die Studie in Australien durchgeführt, wo der Großteil der Bevölkerung überwiegend europäischer Herkunft ist und somit der deutschen Bevölkerung ähnelt.

Zum anderen sind die demografischen Eigenschaften der Studienpopulation mit Melanom-Patienten in Deutschland vergleichbar. In der zu CA209-067 bereits beschriebenen prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom waren die Patienten durchschnittlich 60,6 Jahre alt, 52,2 % waren Männer und 47,8 % Frauen [73]. Dies stimmt mit der hier herangezogenen Studienpopulation weitestgehend überein.

Darüber hinaus betrug die Dosis der Vergleichstherapie Nivolumab im Vergleichsarm der Studie 3 mg/kg KG als intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Diese Dosierung entspricht exakt der initial zugelassenen Anwendung von Nivolumab in Deutschland. Die seit dem 23.04.2018 zugelassene fixe Dosierung von 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen bzw. 480 mg Nivolumab alle vier Wochen entspricht gemäß Zulassung der EMA der Sicherheit und Wirksamkeit des vorherigen und in CA209-170 eingesetzten Körpergewichts-adjustierten Dosisregime. Somit ist auch nach Zulassung dieser neuen Dosierung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-067	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CA209-038	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CA209-170	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) mittels der permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Studie CA209-038

Studie CA209-038 ist eine offene Studie, dessen dritter und vierter Studienteil randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurde. Allen Studienteilnehmern wurde eine Probandennummer zugeteilt, die durch den Sponsor unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) vergeben wurde. Die Identifizierung der Studienteilnehmer fand anschließend über eine individuelle Patientenidentifikationsnummer statt, die sich aus der Probandennummer und der Zentrumsnummer zusammensetzt. Studienteilnehmer wurden anschließend durch den Prüfarzt oder einen Beauftragten registriert und innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation auf deren Eignung zur Teilnahme hin überprüft. Die Zuteilung der Studienmedikation wurde über den Sponsor unter Verwendung des IVRS durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis 2:1 in die Studienarme A und B, sowie 1:1 in die Studienarme D und E. Auch wenn es sich um eine offene Studie handelt, wurde durch die unabhängige Zuordnung der Studienteilnehmer zu den Studienarmen anhand von Patientenidentifikationsnummern durch den Sponsor eine adäquate Randomisierung durchgeführt, sodass von einer niedrigen Verzerrung auszugehen ist. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Studie CA209-170

Die Randomisierung zu Kohorte A und B wurde unter Verwendung der Biased Coin Methode durchgeführt und nach Zentrum stratifiziert. Es handelte sich um eine offene Studie, bei der die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Patienten nach erfolgter Randomisierung über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm informiert waren. In der zugrunde liegenden Publikation finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität – Gesamtüberleben (OS)**	**Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30**	**Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**	**Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D**	**Verträglichkeit**
CA209-067	ja	ja	ja	ja	ja	ja(1)
CA209-038	ja	nein	nein	nein	nein	ja(1)
CA209-170	ja	nein(2)	nein(2)	nein(2)	nein(2)	ja(3)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; NW = Arzneimittelnebenwirkung; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); UE = Unerwünschtes Ereignis; SNW = Schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung; SUE = Schwerwiegendes UE; VAS = Visueller Analogskalenwert

(1) Dargestellt als Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE.

(2) Endpunkt wird generell erhoben, die Ergebnisse sind allerdings nicht publiziert und liegen B-MS somit nicht vor.

(3) Dargestellt als Jegliche Arzneimittelenebenwirkungen (NW), NW Grad 3-4, Schwerwiegende NW (SNW) und Therapieabbruch wegen NW.

4.3.1.3.1 D: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab

4.3.1.3.1.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt Mortalität

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 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Als weitere Analyse wird der Verlauf des HR über die Zeit inklusive 95 %-KI und 85 %-KI bis Monat 42 grafisch dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität** ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Objektive Ansprechrate (ORR), Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen
CA209-038	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation 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. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.
CA209-170	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Datum des Todes jeglicher Ursache, Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem der Tumor untersucht wurde und die Patienten somit noch am Leben waren. Für die einzelnen Arme wurden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt sowie das mediane Überleben und die Überlebensrate analysiert. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität** ▪ Intrakraniales und extrakraniales progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Intrakraniales und extrakraniales Ansprechen und Anzahl an Patienten mit Progress
BOR = Bestes Ansprechen insgesamt (Best overall response); HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
CA209-038	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CA209-170	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

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.

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert (siehe Tabelle 4-23). Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Nivolumab-Arm (33,1 % vs. 47,5 % in der Analyse des 48-Monats-Datenschnitts). Der Großteil der Patienten mit systemischer Folgetherapie aus dem Nivolumab-Arm erhielt als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab (60,7 % in der Analyse des 48-Monats-Datenschnitts). Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wird. Alle anderen subsequenten Therapien, außer Ipilimumab, sind zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen. Für Ipilimumab ist dies nicht der Fall. Daher ist die resultierende Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab für die Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-23: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 314[1]**		**Nivo N = 316[1]**	
	n (%)[2]		**n (%)[2]**	
	36-Monats-Daten-schnitt	**48-Monats-Daten-schnitt**	**36-Monats-Daten-schnitt**	**48-Monats-Daten-schnitt**
Patienten mit Folgetherapien[3]	132 (42,0)	135 (43,0)	176 (55,7)	182 (57,6)
Nachfolgende Radiotherapie				
• Ja	58 (18,5)	61 (19,4)	88 (27,8)	92 (29,1)
• Nein	256 (81,5)	253 (80,6)	228 (72,2)	224 (70,9)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff				
• Ja	58 (18,5)	60 (19,1)	61 (19,3)	69 (21,8)
• Nein	256 (81,5)	254 (80,9)	255 (80,7)	247 (78,2)
Nachfolgende systemische Therapie	101 (32,2)	104 (33,1)	145 (45,9)	150 (47,5)
• Nachfolgende Immunotherapie	48 (15,3)	53 (16,9)	99 (31,3)	103 (32,6)
○ PD-1-inhibierende Antikörper	32 (10,2)	36 (11,5)	44 (13,9)	47 (14,9)
▪ Nivolumab	9 (2,9)	12 (3,8)	13 (4,1)	14 (4,4)
▪ Pembrolizumab	25 (8,0)	29 (9,2)	33 (10,4)	36 (11,4)
○ CTLA-4-inhibierende Antikörper	19 (6,1)	19 (6,1)	88 (27,8)	91 (28,8)
▪ CTLA-4-inhibierendes Prüfpräparat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ **Ipilimumab**	**19 (6,1)**	**19 (6,1)**	**88 (27,8)**	**91 (28,8)**
○ Andere Immunotherapie	5 (1,6)	7 (2,2)	11 (3,5)	12 (3,8)
▪ adoptive Immunotherapie bzw. Spenderlymphozytentransfusion	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (0,9)	3 (0,9)
▪ Interferon	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Interferon alfa 2b	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Interleukin 10	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Interleukin 2	2 (0,6)	2 (0,6)	4 (1,3)	4 (1,3)
▪ Experimentelle Immunotherapie	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)
▪ Selectikine	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ T-Zell-Infusion	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 314[1]**		**Nivo N = 316[1]**	
	n (%)[2]		**n (%)[2]**	
	36-Monats-Daten-schnitt	**48-Monats-Daten-schnitt**	**36-Monats-Daten-schnitt**	**48-Monats-Daten-schnitt**
• BRAF-Inhibitor	41 (13,1)	42 (13,4)	59 (18,7)	60 (19,0)
▪ Dabrafenib	29 (9,2)	30 (9,6)	43 (13,6)	45 (14,2)
▪ BRAF Inhibitor Prüfpräparat	4 (1,3)	4 (1,3)	3 (0,9)	3 (0,9)
▪ Vemurafenib	15 (4,8)	15 (4,8)	20 (6,3)	22 (7,0)
• MEK/NRAS-Inhibitor	31 (9,9)	32 (10,2)	40 (12,7)	43 (13,6)
▪ MEK/NRAS-Inhibitor Prüfpräparat	6 (1,9)	6 (1,9)	4 (1,3)	4 (1,3)
▪ Trametinib	25 (8,0)	26 (8,3)	37 (11,7)	40 (12,7)
• Andere zugelassene Therapien	44 (14,0)	45 (14,3)	59 (18,7)	63 (19,9)
▪ Antineoplastika	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Avelumab	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Bevacizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Bleomycin	3 (1,0)	3 (1,0)	2 (0,6)	2 (0,6)
▪ Capecitabin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Carboplatin	5 (1,6)	5 (1,6)	10 (3,2)	11 (3,5)
▪ Carmustin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Cisplatin	5 (1,6)	5 (1,6)	10 (3,2)	10 (3,2)
▪ Cobimetinib	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)	4 (1,3)
▪ Crizotinib	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)
▪ Dacarbazin	23 (7,3)	23 (7,3)	31 (9,8)	32 (10,1)
▪ Doxorubicin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Durvalumab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Fludarabin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Fotemustin	6 (1,9)	6 (1,9)	7 (2,2)	7 (2,2)
▪ Gemcitabin	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Imatinib	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Infliximab	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Lomustin	2 (0,6)	2 (0,6)	3 (0,9)	3 (0,9)
▪ Melphalan	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Paclitaxel	9 (2,9)	9 (2,9)	11 (3,5)	12 (3,8)
▪ Palbociclib	k.A.	0 (0,0)	k.A.	1 (0,3)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 314(1)**		**Nivo N = 316(1)**	
	n (%)(2)		**n (%)(2)**	
	36-Monats-Daten-schnitt	**48-Monats-Daten-schnitt**	**36-Monats-Daten-schnitt**	**48-Monats-Daten-schnitt**
▪ Pazopanib	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Rituximab	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
▪ Tadalafil	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Talimogen laherparepvec	3 (1,0)	3 (1,0)	4 (1,3)	5 (1,6)
▪ Temozolomid	8 (2,5)	9 (2,9)	11 (3,5)	11 (3,5)
▪ Treosulfan	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Vinblastin	2 (0,6)	2 (0,6)	5 (1,6)	5 (1,6)
▪ Vincristin	2 (0,6)	2 (0,6)	4 (1,3)	4 (1,3)
▪ Vindesin	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
• Andere Prüfpräparate	8 (2,5)	8 (2,5)	8 (2,5)	9 (2,8)
○ Antineoplastische Prüfpräparate	8 (2,5)	8 (2,5)	8 (2,5)	9 (2,8)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4; Ipi = Ipilimumab; ITT = Intention-to-treat; k.A. = keine Angaben; MEK/NRAS = mitogen-activated protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed cell death protein 1

(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.
(3) Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung). Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Studie CA209-038

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Da die Studie CA209-038 in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt. Jedoch wird das Verzerrungspotential des Endpunktes OS als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den/die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Studienteil 3: Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 25/26 (96,2 %); Nivolumab-Arm: 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 10/11 (90,9 %); Nivolumab-Arm: 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/37 (94,6 %); Nivolumab-Arm: 21/23 (91,3 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Gesamtüberlebens der beiden Behandlungen

durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert (siehe Tabelle 4-24). Die Folgetherapien waren in beiden Behandlungsarmen weitestgehend balanciert, sodass von keiner bedeutsamen Verzerrung durch die Folgetherapien auszugehen ist.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-24: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi**	**Nivo**
	n (%)[2]	**n (%)[2]**
Studienteil 3		
	N = 25[1]	**N = 11[1]**
Patienten mit Folgetherapien[3]	12 (48,0)	5 (45,5)
Nachfolgende Radiotherapie	2 (8,0)	2 (18,2)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	2 (8,0)	1 (9,1)
Nachfolgende systemische Therapie	11 (44,0)	5 (45,5)
• Antineoplastika	11 (44,0)	5 (45,5)
○ AKT Inhibitor	1 (4,0)	0 (0,0)
○ Avelumab	1 (4,0)	0 (0,0)
○ Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (9,1)
○ Dabrafenib	2 (8,0)	0 (0,0)
○ Doxorubicin	1 (4,0)	0 (0,0)
○ Fludarabin	0 (0,0)	1 (9,1)
○ Antineoplastisches Prüfpräparat	1 (4,0)	0 (0,0)
○ Ipilimumab	0 (0,0)	4 (36,4)
○ Nivolumab	3 (12,0)	0 (0,0)
○ Paclitaxel	2 (8,0)	0(0,0)
○ Pembrolizumab	3 (12,0)	0 (0,0)
○ Trametinib	2 (8,0)	0 (0,0)
• Immunmodulatorische Substanzen	2 (8,0)	1 (9,1)
○ Interleukin 10	1 (4,0)	0 (0,0)
○ Immunmodulatorisches Prüfpräparat	0 (0,0)	1 (9,1)
○ Immunotherapie Prüfpräparat	1 (4,0)	0 (0,0)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi**	**Nivo**
	n (%)(2)	**n (%)(2)**
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen		
	N = 10(1)	**N = 10(1)**
Patienten mit Folgetherapien(3)	3 (30,0)	3 (30,0)
Nachfolgende Radiotherapie	1 (10,0)	1 (10,0)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	0 (0,0)	1 (10,0)
Nachfolgende systemische Therapie	2 (20,0)	3 (30,0)
• Antineoplastika	2 (20,0)	3 (30,0)
○ Dasatinib	0 (0,0)	1 (10,0)
○ Ipilimumab	0 (0,0)	2 (20,0)
○ Nivolumab	1 (10,0)	1 (10,0)
○ Pembrolizumab	1 (10,0)	0 (0,0)

Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (All-Treated Population).
(2) Prozentangaben basierend auf der All-Treated-Population.
(3) Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten. Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Studie CA209-170

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Da nach erfolgter Randomisierung die Verblindung des Studienpersonals, der Prüfärzte und der Patienten aufgehoben wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt. Jedoch wird das Verzerrungspotential des Endpunktes OS dennoch als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/36 (97,2 %); Nivolumab-Arm: 25/27 (92,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Gesamtüberlebens der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab in asymptomatischen Patienten ohne vorherige lokale Therapie der Hirnmetastasen) liegen zwei wichtige Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn vor. So weisen Patienten des Nivolumab+Ipilimumab-Arms häufiger > 4 Hirnmetastasen auf (40,0 % vs. 20,0 %) und haben zudem größere Durchmesser extrakranialer Läsionen (Summe der Durchmesser: 90 mm vs. 46 mm). Eine Imbalance der Populationscharakteristika zu Studienbeginn hinsichtlich der Anzahl an Hirnmetastasen und der Summe der Durchmesser extrakranialer

Metastasen scheint das Bild zu Ungunsten der Kombinationstherapie zu verzerren. Dieser Aspekt muss bei der Interpretation der Ergebnisse Beachtung finden. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie wird demnach potentiell unterschätzt.

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach intrakranialer Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. In beiden Behandlungsarmen erhielten alle Patienten mit einem intrakranialen Progress eine Folgetherapie (Tabelle 4-25). Ein deutlich größerer Anteil der Patienten aus der Nivolumab-Gruppe erhielt eine lokale Behandlung der Hirnmetastasen als Teil der Folgetherapie. Eine Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie und somit eine Unterschätzung der Effekte der Kombinationstherapie durch diese Imbalance der Folgetherapie ist nicht auszuschließen.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft, da die Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab gelagert ist.

Tabelle 4-25: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Folgetherapie nach intrakranialer Progression	**Nivo+Ipi N = 16[1]**	**Nivo N = 20[1,2]**
	n (%)[3]	**n (%)[3]**
Patienten mit Folgetherapie[4]	16 (100,0)	20 (100,0)
Reine lokale Behandlung der Hirnmetastasen	1 (6,3)	3 (15,0)
Jegliche anderen Folgetherapien	10 (62,5)	15 (75,0)
Lokale Behandlung der Hirnmetastasen	4 (25,0)	12 (60,0)
• Bestrahlung	3 (18,8)	11 (55,0)
• Chirurgie	3 (18,8)	1 (5,0)
Systemische Therapie	9 (56,3)	12 (60,0)
• BRAF/MEK-Inhibitor	5 (31,3)	7 (35,0)
• Ipilimumab	1 (6,3)	2 (10,0)
• PD-1-inhibierende Antikörper	2 (12,5)	4 (20,0)
• Ipilimumab+PD-1-inhibierende Antikörper	0 (0,0)	3 (15,0)
• Chemotherapie	2 (12,5)	0 (0,0)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; Ipi = Ipilimumab; MEK = mitogen-activated protein-kinase-Kinase (synonym MAPKK); Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed cell death protein 1

(1) Alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten und unter der Studienmedikation eine intrakraniale Progression aufwiesen.

(2) Ein Patient wurde aus der Analyse nicht berücksichtigt. Dieser Patient wechselte laut Prüfarzt aufgrund eines extrakranialen Progresses die Therapie (definiert als Progressionsereignis für intrakraniale und extrakraniale Progression) ohne in Woche 12 eine intrakraniale Bewertung zu erfahren. Der Patient lebte zum letzten Follow-up noch (433 Tage nach Studienbeginn).

(3) Prozentangabe basierend auf der Population aller Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten.
(4) Folgetherapien wurden für Patienten mit intrakranialem Progress erfasst.

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

Studie CA209-067

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2] (85 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
36-Monats-Datenschnitt										
314	139 (44,3)	175 (55,7)	N.A. (38,18; N.A.)	316	158 (50,0)	158 (50,0)	37,59 (29,08; N.A.)	0,858 (0,683; 1,079)	0,1892	N.A.
48-Monats-Datenschnitt										
314	147 (46,8)	167 (53,2)	N.A. (38,18; N.A.)	316	168 (53,2)	148 (46,8)	36,93 (28,25; N.A.)	0,848 (0,679; 1,059) (0,721; 0,998)	0,1453	N.A.

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde die für einen formalen Vergleich des OS benötigte Anzahl an Ereignissen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) noch nicht erreicht. Der formale Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab als Monotherapie war in der Studie CA209-067 nicht vorab geplant. Auf Basis der für den Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse wurden bisher für den Vergleich vs. Nivolumab nur 69 % (36-Monats-Datenschnitt) bzw. 73 % (48-Monats-Datenschnitt) der Ereignisse erreicht. Die Power dieses in der Studie ungeplanten Vergleichs liegt bei ca. 30 %. Um den Powerverlust der Analyse auszugleichen, wurden für die 48-Monats-Daten zusätzlich zu den 95 %-KIs auch die 85 %-KIs dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Es zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) ein deutlicher Trend, und sogar ein statistisch signifikanter Unterschied bei Verwendung der 85 %-Konfidenzintervalle: HR (48-Monats-Datenschnitt) = 0,848 (95 %-KI: (0,679; 1,059); 85 %-KI: (0,721; 0,998)); p = 0,1453 (Tabelle 4-26).

Für die Gesamtpopulation ist das mediane Gesamtüberleben im Nivolumab-Arm noch nicht sicher zu bestimmen (36,93 Monate (95 %-KI: 28,25; N.A.)) und im Nivolumab+Ipilimumab-Arm noch immer nicht erreicht (N.A. (95 %-KI: 38,18; N.A.)) (Tabelle 4-26). Dies ist auch den Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in CA209-067 zu entnehmen (Abbildung 4-2). Es ist ein deutlich positiver Effekt der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie zu erkennen.

Number of Subjects at Risk
Nivolumab + Ipilimumab
314 292 265 247 226 221 209 200 198 192 186 180 178 171 166 160 154 96 13 0
Nivolumab
316 292 266 245 231 214 201 191 181 175 171 164 158 150 144 140 135 85 18 0
Nivolumab + Ipilimumab (events : 147/314), median and 95% CI : N.A. (38.18, N.A.)
Nivolumab (events : 168/316), median and 95% CI : 36.93 (28.25, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 95% CI: 0.85 (0.68, 1.06)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 85% CI: 0.85 (0.72, 1.00)
Stratified log-rank p-value: 0.1453

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

Für die Gesamtpopulation zeigten sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten in CA209-067 numerische Vorteile für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab bei den 48-Monats-Überlebensraten (Tabelle 4-27). So waren diese für die Gesamtpopulation mit 53,1 % (95 %-KI: 47,3; 58,5) in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe um 6,6 Prozentpunkte höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 46,5 % (95 %-KI: 40,8; 51,9). Es zeigten sich für die Überlebensraten über die Zeit insgesamt stetig vergrößernde Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

	Nivo+Ipi **N = 314**	**Nivo** **N = 316**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**
6 Monate	85,5 (81,1; 89,0)	85,3 (80,8; 88,8)
9 Monate	80,0 (75,1; 84,1)	78,8 (73,9; 83,0)
12 Monate	73,2 (67,9; 77,8)	74,3 (69,1; 78,8)
18 Monate	67,7 (62,2; 72,6)	65,0 (59,4; 70,0)
24 Monate	64,2 (58,5; 69,2)	58,5 (52,8; 63,8)
32 Monate	58,6 (52,9; 63,9)	54,0 (48,3; 59,3)
36 Monate	58,0 (52,3; 63,3)	51,1 (45,4; 56,5)
42 Monate	55,1 (49,3; 60,4)	47,5 (41,8; 52,9)
48 Monate	53,1 (47,3; 58,5)	46,5 (40,8; 51,9)

Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern.

In einer weiteren Analyse der HR über die Zeit bis Monat 42 zeigte sich folgendes Bild (Abbildung 4-3): Für die Gesamtpopulation war das HR ab Monat 3 kleiner als 1 und damit zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab, danach war das HR dauerhaft < 1. Da die Analyse das HR pro Zeiteinheit berechnet, ist sie insbesondere beim Auftreten von Ereignissen und Zensierungen sehr sensitiv. Die Anzahl neu aufgetretener Todesereignisse nach Monat 36 war in beiden Armen sehr klein, sodass einzelne Zensierungen und Ereignisse

Schwankungen des HR ausmachen können, was sich auch in den breiten Konfidenzgrenzen zum Ende der Beobachtungszeit wiederspiegelt. Die Ergebnisse nach Monat 36 sind durch die Zensierungen und wenigen neuen Ereignissen mit Unsicherheit behaftet, die Schwankungen des HR sind vermutlich darauf zurückzuführen. Die obere Grenze des 85 %-KI lag nach 18 Monaten erstmalig unter 1, überschreitet aber im späteren Zeitverlauf diese Grenze wieder aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen pro Zeitpunkt (Abbildung 4-4).

Sowohl die Überlebensraten als auch die HR über die Zeit untermauern den Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab beim Gesamtüberleben und insbesondere beim Langzeitüberleben sowie das Erfordernis einer längeren Beobachtungsdauer zur Aufdeckung statistisch signifikanter Vorteile für das Gesamtüberleben zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.

Abbildung 4-3: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

Abbildung 4-4: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – 85 %-Konfidenzintervalle (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

Zusatzanalysen CA209-067

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-28: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017										
314	179 (57,0)	135 (43,0)	11,50 (8,74; 19,32)	316	199 (63,0)	117 (37,0)	6,93 (5,13; 9,69)	0,788 (0,643; 0,965)	0,0221	4,57

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für das Progressionsfreie Überleben zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,97), p = 0,0221. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab das Risiko für Progression oder Tod um 21 % gegenüber Nivolumab gesenkt wurde (Tabelle 4-28).

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Gesamtpopulation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe 11,50 Monate (95 %-KI: 8,74; 19,32) und in der Nivolumab-Gruppe 6,93 Monate (95 %-KI: 5,13; 9,69). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 4,57 Monaten gegenüber den Patienten in der Nivolumab-Gruppe auf, wie auch aus der Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens in CA209-067 zu entnehmen ist (Abbildung 4-5).

Die Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben bestätigen somit den positiven Trend der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Zudem sind die deutlichen Vorteile beim Progressionsfreien Überleben und dem objektiven Ansprechen (siehe Zusatzanalyse 2 (Tabelle 4-29, Tabelle 4-30)) insbesondere bei noch unreifen Ergebnissen zum Gesamtüberleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten von großer Bedeutung.

Abbildung 4-5: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (ORR), Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen

Auch die Zusatzanalysen zum Ansprechen untermauern den positiven Trend beim Gesamtüberleben zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: Für die Prüfarzt-bestätigte Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) zeigte sich in CA209-067 (36-Monats-Datenschnitt) für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: RR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 1,31 (95 % KI: 1,13; 1,53). Während sich bei 183 der 314 Nivolumab+Ipilimumab-Patienten (58,3 % (95 %-KI: 52,6; 63,8)) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 140 der 316 Nivolumab-Patienten der Fall (44,3 % (95 %-KI: 38,7; 50,0)) (Tabelle 4-29, Tabelle 4-30).

Für die Gesamtpopulation war die absolute Risikoreduktion (ARR) vorteilhaft für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Gesamtpopulation betrug die ARR durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab 0,14 (95 %-KI: 0,06; 0,21). Dies beinhaltet 19,4 % vs. 16,5 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 38,9 % vs. 27,8 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab, respektive (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-29: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für die Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D)

Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
N	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017							
314	183 (58,3)	316	140 (44,3)	1,80 (1,30; 2,49)	1,31 (1,13; 1,53) 0,76 (0,66; 0,89)	0,14 (0,06; 0,21)	0,0004

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-30: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

	Nivo+Ipi **N = 314**	**Nivo** **N = 316**
	n (%)	**n (%)**
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017		
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[(1)]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	61 (19,4)	52 (16,5)
Partielles Ansprechen (PR)	122 (38,9)	88 (27,8)
Stabile Erkrankung (SD)	38 (12,1)	31 (9,8)
Progression (PD)	74 (23,6)	121 (38,3)
Nicht bestimmbar	19 (6,1)	24 (7,6)
Objektive Ansprechrate (ORR)[(2)]:	183 (58,3)	140 (44,3)
(95 %-KI)[(3)]	(52,6; 63,8)	(38,7; 50,0)
Differenz der ORR[(4)]:	13,8	
(95 %-KI)[(3)]	(6,3; 21,3)	

	Nivo+Ipi N = 314	**Nivo N = 316**
	n (%)	**n (%)**
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)[1]:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	94 (29,9)	71 (22,5)
Innerhalb der ersten 6 Monate	166 (52,9)	127 (40,2)
Innerhalb der ersten 12 Monate	179 (57,0)	137 (43,4)
Gesamt	183 (58,3)	140 (44,3)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)[5]:	115/183 (62,8)	89/140 (63,6)

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Lt. RECIST Version 1.1.

(2) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).

(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

(4) Berechnung mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF-Status laut IVRS; ein positiver Wert bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

CA209-038

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
Studienteil 3										
25	12 (48,0)	13 (52,0)	26,51 (18,69; N.A.)	11	4 (36,4)	7 (63,6)	N.A. (2,53; N.A.)	1,185 (0,382; 3,679)	0,7684	N.A.
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen										
10	2 (20,0)	8 (80,0)	N.A. (2,17; N.A.)	10	4 (40,0)	6 (60,0)	N.A. (1,15; N.A.)	0,391 (0,071; 2,152)	0,2598	N.A.
Studienteil 3 und 4 gepoolt										
35	14 (40,0)	21 (60,0)	N.A. (21,22; N.A.)	21	8 (38,1)	13 (61,9)	N.A. (11,76; N.A.)	0,855 (0,358; 2,040)	0,7241	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Unstratifiziertes Cox-Modell.
(3) Unstratifizierter Log-rank Test.

Die Power der Studie CA209-038 für die Aufdeckung von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab als Monotherapie ist aufgrund der geringen Patientenzahl sehr gering und reicht dementsprechend nicht aus, um die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab statistisch signifikant zeigen zu können.

Dies spiegelt sich in den breiten Konfidenzintervallen für das HR wieder, die für die beiden Studienteile 3 und 4 überlappen. In der Meta-Analyse zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienteilen, und auch die Populationen sind, bis auf das Vorliegen asymptomatischer Hirnmetastasen, homogen. Der Einschluss von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen war aber auch in der Studie CA209-067 gestattet, sodass beide Studien gepoolt betrachtet werden (Abbildung 4-13). Die gepoolten Analysen der Gesamtpopulation (Fragestellung D) bestätigen die Ergebnisse der Studie CA209-067: HR = 0,86 (95 %-KI: 0,36; 2,04), p = 0,7241 (Tabelle 4-31).

Das mediane Gesamtüberleben ist in beiden Studienarmen noch nicht erreicht (Tabelle 4-31). Dies ist auch den Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens zu entnehmen, die analog zu CA209-067 einen deutlich positiven Effekt der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie zeigen (Abbildung 4-8).

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse den Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab beim Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation aus Studie CA209-067. Zudem zeigt sich, mit allen Vorbehalten aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen, ein deutlicher Hinweis auf die bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit Hirnmetastasen, die den besonderen Stellenwert dieser Therapieoption bei diesem Patientenkollektiv mit schlechter Prognose unterstreicht (Abbildung 4-7).

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 4: Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 und 4 gepoolt

Für die Gesamtpopulation zeigten sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten in CA209-038 numerische Vorteile für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab während der ersten 12 Monate (Tabelle 4-32). So waren die 12-Monats-Überlebensraten in Studienteil 3 mit 88,0 % (95 %-KI: 67,3; 96,0) bzw. in Studienteil 4 mit 90,0 % (95 %-KI: 47,3; 98,5) in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe um 8,0 bzw. 21,4 Prozentpunkte höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 80,0 % (95 %-KI: 40,9; 94,6) bzw. 68,6 % (95 %-KI: 30,5; 88,7). In der gepoolten Analyse der Studienteile 3 und 4 waren die 12-Monats-Überlebensraten wie folgt und zeigten einen numerischen Vorteil von 14 % für Nivolumab+Ipilimumab: 88,6 % (95 %-KI: 72,4; 95,5) vs. 74,6 % (95 %-KI: 49,2; 88,6) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm vs. Nivolumab-Arm.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-038 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D)

Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % (95 %-KI)[1]**	**Überlebensrate in % (95 %-KI)[1]**
Studienteil 3		
	Nivo+Ipi **N = 25**	**Nivo** **N = 11**
3 Monate	100 (100,0; 100,0)	90,0 (47,3; 98,5)
6 Monate	100 (100,0; 100,0)	90,0 (47,3; 98,5)
9 Monate	88,0 (67,3; 96,0)	90,0 (47,3; 98,5)
12 Monate	88,0 (67,3; 96,0)	80,0 (40,9; 94,6)
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen		
	Nivo+Ipi **N = 10**	**Nivo** **N = 10**
3 Monate	90,0 (47,3; 98,5)	80,0 (40,9; 94,6)
6 Monate	90,0 (47,3; 98,5)	80,0 (40,9; 94,6)
9 Monate	90,0 (47,3; 98,5)	68,6 (30,5; 88,7)
12 Monate	90,0 (47,3; 98,5)	68,6 (30,5; 88,7)

Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**
Studienteil 3 und 4 gepoolt		
	Nivo+Ipi **N = 35**	**Nivo** **N = 21**
3 Monate	97,1 (81,4; 99,6)	85,2 (60,8; 95,0)
6 Monate	97,1 (81,4; 99,6)	85,2 (60,8; 95,0)
9 Monate	88,6 (72,4; 95,5)	79,9 (54,8; 92,0)
12 Monate	88,6 (72,4; 95,5)	74,6 (49,2; 88,6)

Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern mit korrespondierendem 95 %-KI mittels log-log-Transformation berechnet.

Studie CA209-170

Es liegen lediglich Ergebnisse zu allen Patienten (Gesamtpopulation) und zu den Patienten vor, die therapienaiv hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen waren, jedoch ohne weitere Angaben zu weiteren Vorbehandlungen und zur Unterteilung nach dem BRAF-Mutationsstatus. Zudem ist eine Verzerrung aufgrund der Unterschiede in der Größe der Metastasen und der Anzahl an Hirnmetastasen nicht auszuschließen. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt jedoch bei der akademischen Studiengruppe, und es besteht kein Zugang zu patientenindividuellen Daten. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich daher auf die Publikation der Studienergebnisse. Die Ergebnisse dieser Studie werden somit nur ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)**	**p-Wert**	**AD in Monaten**
Gesamtpopulation										
35	13 (37,1)	22 (62,9)	N.A. (8,5; N.A.)	25	12 (48,0)	13 (52,0)	18,5 (6,9; N.A.)	k.A.	k.A.	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Clopper-Pearson berechnet.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen)

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)**	**p-Wert**	**AD in Monaten**
Nicht BRAF/MEK-Inhibitor vorbehandelte Patienten[2]										
27	k.A.	k.A.	N.A. (11,9; N.A.)	19	k.A.	k.A.	N.A. (6,9; N.A.)	k.A.	k.A.	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Clopper-Pearson berechnet.

(2) Nicht vorbehandelte Patienten der Studie CA209-170 sind definiert als therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen.

Für die Gesamtpopulation ist das mediane Gesamtüberleben im Nivolumab-Arm noch nicht sicher zu bestimmen und im Nivolumab+Ipilimumab-Arm sowie für die Teilpopulation, die therapienaiv hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen war, in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht (Tabelle 4-33, Tabelle 4-34). Die Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in CA209-170 sind aufgrund der kurzen Beobachtungszeit noch wenig aussagekräftig (Abbildung 4-9, Abbildung 4-10).

Number at risk (cumulative number censored)													
Cohort A	35 (0)	35 (0)	28 (2)	20 (8)	17 (8)	11 (12)	9 (13)	8 (14)	7 (15)	7 (15)	4 (18)	4 (18)	3 (19)
Cohort B	25 (0)	24 (0)	19 (0)	16 (1)	14 (2)	12 (3)	12 (3)	11 (4)	7 (7)	6 (8)	4 (9)	2 (11)	2 (11)
Cohort C	16 (0)	11 (0)	9 (0)	7 (0)	6 (0)	6 (0)	5 (0)	5 (0)	5 (0)	5 (0)	4 (0)	3 (0)	3 (0)

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Grün = Cohort A (Nivolumab+Ipilimumab); Blau = Cohort B (Nivolumab)

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen)

Zusatzanalysen CA209-170

Zusatzanalyse 1: Intrakraniales und extrakraniales progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-35: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D)

Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**AD in Monaten**
Intrakraniales progressionsfreies Überleben								
35	16 (45,7)	19 (54,3)	N.A. (2,9; N.A.)	25	20 (80,0)	5 (20,0)	2,5 (1,7; 2,8)	N.A.
Extrakraniales progressionsfreies Überleben								
30[2]	15 (50,0)	15 (50,0)	13,8 (4,9; N.A.)	21[2]	16 (76,2)	5 (23,8)	2,6 (1,8; 13,8)	11,2

AD = Absolute Differenz; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Clopper-Pearson berechnet.

(2) Anzahl an Patienten mit extrakranialen Metastasen zu Studienbeginn, die als Nenner für die Berechnung des Anteils an Patienten mit extrakranialem Ansprechen herangezogen wurden.

Tabelle 4-36: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen)

Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**AD in Monaten**
Intrakraniales progressionsfreies Überleben[2]								
27	10 (37,0)	17 (63,0)	N.A. (4,7; N.A.)	19	15 (78,9)	4 (21,1)	2,6 (1,8; N.A.)	N.A.
Extrakraniales progressionsfreies Überleben[2]								
24[3]	11 (45,8)	13 (54,2)	13,8 (5,3; N.A.)	17[3]	14 (82,4)	3 (17,6)	2,5 (1,8; N.A.)	11,3

AD = Absolute Differenz; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Clopper-Pearson berechnet.

(2) Analyse bezieht sich auf nicht vorbehandelte Patienten der Studie CA209-170, die als therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen definiert sind.

(3) Anzahl an Patienten mit extrakranialen Metastasen zu Studienbeginn, die als Nenner für die Berechnung des Anteils an Patienten mit extrakranialem Ansprechen herangezogen wurden.

Tabelle 4-37: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) – PFS-Raten nach 6 Monaten

PFS-Rate nach 6 Monaten in % (95 %-KI)[1]	**Nivo+Ipi** **N = 35 bzw. N = 30[2]**	**Nivo** **N = 25 bzw. N = 21[2]**
Intrakranial	53 (38; 73)	20 (9; 44)
Extrakranial	51 (35; 76)	35 (19; 64)

Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PFS = Progressionsfreies Überleben

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Kaplan-Meier-Methode berechnet.
(2) Anzahl an Patienten mit extrakranialen Metastasen zu Studienbeginn, die als Nenner für die Berechnung des Anteils an Patienten mit extrakranialem Ansprechen herangezogen wurden.

Tabelle 4-38: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen) – PFS-Raten nach 6 Monaten

PFS-Rate nach 6 Monaten in %[1] (95 %-KI)[2]	**Nivo+Ipi** **N = 27 bzw. N = 24[3]**	**Nivo** **N = 19 bzw. N = 17[3]**
Intrakranial	60 (44; 83)	21 (9; 50)
Extrakranial	56 (38; 83)	35 (19; 67)

Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PFS = Progressionsfreies Überleben

(1) Analyse bezieht sich auf nicht vorbehandelte Patienten der Studie CA209-170, die als therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen definiert sind.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Kaplan-Meier-Methode berechnet.
(3) Anzahl an Patienten mit extrakranialen Metastasen zu Studienbeginn, die als Nenner für die Berechnung des Anteils an Patienten mit extrakranialem Ansprechen herangezogen wurden.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich in CA209-170 für sowohl die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation, die therapienaiv hinsichtlich einer Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen war, ein deutlich positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab Monotherapie, der den signifikanten PFS-Vorteil der Kombinationstherapie in der Gesamtpopulation der Studie CA209-067 bestätigte.

Bezogen auf das intrakraniale PFS wurde die mediane Zeit bis zum Progress im Nivolumab+Ipilimumab-Arm im Gegensatz zum Nivolumab-Arm für die Gesamtpopulation noch nicht erreicht (Tabelle 4-35, Tabelle 4-36, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12).

Bezogen auf das extrakraniale PFS zeigte sich an dem vorliegenden Datenschnitt für die Gesamtpopulation ein numerischer Vorteil von 11,2 Monaten und für die Teilpopulation, die therapienaiv hinsichtlich einer Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen war, von 11,3 Monaten zu Gunsten der Kombinationstherapie, wobei der Median für den Nivolumab+Ipilimumab-Arm der Gesamtpopulation und beide Behandlungsgruppen der Teilpopulation, die therapienaiv hinsichtlich einer Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen war, aber noch nicht sicher schätzbar ist.

Die 6-Monats-Raten des PFS zeigten ebenfalls einen deutlichen, numerischen Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie. So hatten in der Gesamtpopulation nach sechs Monaten noch 53 % (95 %-KI: 38; 73) der Patienten unter der Kombinationstherapie ein intrakraniales progressionsfreies Überleben, während dies nur bei 20 % (95 %-KI: 9; 44) der Patienten der Fall war, die eine Nivolumab-Monotherapie erhielten (Tabelle 4-37). Für die Teilpopulation, die therapienaiv hinsichtlich einer Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen war, zeigte sich ein ähnliches Bild. So hatten nach sechs Monaten noch 60 % (95 %-KI: 44; 83) der Patienten unter der Kombinationstherapie ein intrakraniales progressionsfreies Überleben, während dies nur bei 21 % (95 %-KI: 9; 50) der Patienten der Fall war, die eine Nivolumab-Monotherapie erhielten (Tabelle 4-38). Auch bei Betrachtung des extrakranialen PFS zeigt sich dieser Vorteil: Gesamtpopulation: 51 % (95 %-KI: 35; 76) vs. 35 % (95 %-KI: 19; 64); Teilpopulation, die therapienaiv hinsichtlich einer Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen war: 56 % (95 %-KI: 38; 83) vs. 35 % (95 %-KI: 19; 67).

Number at risk (cumulative number censored)										
Cohort A	35 (0)	29 (0)	19 (2)	12 (7)	12 (7)	9 (10)	8 (11)	7 (12)	7 (12)	7 (12)
Cohort B	25 (0)	14 (0)	5 (0)	5 (0)	4 (1)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	3 (2)

Abbildung 4-11: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des intrakraniellen progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Grün = Cohort A (Nivolumab+Ipilimumab); Blau = Cohort B (Nivolumab)

Abbildung 4-12: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des intrakraniellen progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen)

Zusatzanalyse 2: Intrakraniales und extrakraniales Ansprechen

Tabelle 4-39: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

	Nivo+Ipi **N = 35 (bzw. N = 30[1])**	**Nivo** **N = 25 (bzw. N = 21[1])**
	n (%)	**n (%)**
Intrakraniales Ansprechen insgesamt[2]:	16 (45,7)	5 (20,0)
(95 %-KI)[3]	(29; 63)	(7; 41)
Komplettes Ansprechen (CR)	6 (17,1)	3 (12,0)
Partielles Ansprechen (PR)	10 (28,6)	2 (8,0)
Stabile Erkrankung (SD)	4 (11,4)	0 (0,0)
Progression (PD)	14 (40,0)	19 (76,0)
Nicht bestimmbar	1 (2,9)	1 (4,0)
Extrakraniales Ansprechen insgesamt[2]:	17 (56,6)	6 (28,6)
(95 %-KI)[3]	(37; 75)	(11; 52)
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (3,3)	2 (9,5)
Partielles Ansprechen (PR)	16 (53,3)	4 (19,0)
Stabile Erkrankung (SD)	4 (13,3)	2 (9,5)
Progression (PD)	8 (26,7)	11 (52,4)
Nicht bestimmbar	1 (3,3)	2 (9,5)
Patienten mit Progression insgesamt[4]:	13 (37,1)	12 (48,0)

CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Anzahl an Patienten mit extrakranialen Metastasen zu Studienbeginn, die als Nenner für die Berechnung des Anteils an Patienten mit extrakranialem Ansprechen herangezogen wurden.
(2) Lt. RECIST Version 1.1.
(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.
(4) Der Anteil an Patienten mit Progression insgesamt wird ermittelt als kombinierter Endpunkt extrakranialer und intrakranialer Progression.

Tabelle 4-40: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus CA209-170 (therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen)

Nicht BRAF/MEK-Inhibitor-vorbehandelte Patienten [1]	**Nivo+Ipi N = 27 (bzw. N = 24** [2]**)**	**Nivo N = 19 (bzw. N = 17** [2]**)**
	n (%)	**n (%)**
Intrakraniales Ansprechen insgesamt [3]**:**	15 (55,5)	4 (21,1)
(95 %-KI) [4]	(35; 75)	(6; 46)
Komplettes Ansprechen (CR)	5 (18,5)	2 (10,5)
Partielles Ansprechen (PR)	10 (37,0)	2 (10,5)
Stabile Erkrankung (SD)	3 (11,1)	0 (0,0)
Progression (PD)	8 (29,6)	14 (73,7)
Nicht bestimmbar	1 (3,7)	1 (5,3)
Extrakraniales Ansprechen insgesamt [3]**:**	15 (62,5)	5 (29,4)
(95 %-KI) [4]	(41; 81)	(10; 56)
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0,0)	1 (5,9)
Partielles Ansprechen (PR)	15 (62,5)	4 (23,5)
Stabile Erkrankung (SD)	3 (12,5)	2 (11,8)
Progression (PD)	5 (20,8)	9 (52,9)
Nicht bestimmbar	1 (4,2)	1 (5,9)
Patienten mit Progression insgesamt [5]**:**	8 (29,6)	8 (42,1)

CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Nicht vorbehandelte Patienten der Studie CA209-170 sind definiert als therapienaive Patienten hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen.

(2) Anzahl an Patienten mit extrakranialen Metastasen zu Studienbeginn, die als Nenner für die Berechnung des Anteils an Patienten mit extrakranialem Ansprechen herangezogen wurden.

(3) Lt. RECIST Version 1.1.

(4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

(5) Der Anteil an Patienten mit Progression insgesamt wird ermittelt als kombinierter Endpunkt extrakranialer und intrakranialer Progression.

Auch die Zusatzanalysen zum Ansprechen untermauern den positiven Trend beim Gesamtüberleben zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab:

Sowohl für das intrakraniale als auch das extrakraniale Ansprechen insgesamt zeigte sich in CA209-170 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation, die therapienaiv hinsichtlich einer Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen war, ein um etwa den Faktor drei erhöhtes Ansprechen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-39, Tabelle 4-40). Zudem war der Anteil an Patienten mit einem Progress der Erkrankung unter Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab halbiert.

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.

Es liegen Ergebnisse aus drei Studien vor (RCT CA209-067, RCT CA209-038 und RCT CA209-170). Auf eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CA209-170 mit den Studien CA209-067 bzw. CA209-038 durch Meta-Analysen wurde aufgrund methodischer Limitationen verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). In die Studie CA209-170 wurden Immunonkologika-naive Patienten eingeschlossen, weitere Vortherapien waren aber erlaubt. Da nicht publiziert ist, wie groß der Anteil nicht vorbehandelter Patienten im fortgeschrittenen Stadium in dieser Studie ist, und B-MS auch keinen Datenzugriff hat, da B-MS zwar finanziell an der Studie beteiligt war, die

Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung aber bei der akademischen Studiengruppe lag, wurde diese Studie nicht für die Meta-Analyse herangezogen, sondern separat deskriptiv berichtet.

Die Studien CA209-067 und CA209-038 eignen sich für eine Zusammenfassung der Ergebnisse in Meta-Analysen. Die Patientenpopulationen sind homogen und unterscheiden sich nur durch die Anteile an Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen. Da die Einschlusskriterien der Studie CA209-067 einen Einschluss solcher Patienten eindeutig zuließen, wurde die Meta-Analyse der Studien CA209-067 und CA209-038 für die Ableitung des Zusatznutzens durchgeführt. In der Meta-Analyse der beiden Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 zeigt sich für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienteilen (p = 0,29), sodass beide Studien gepoolt betrachtet werden (Abbildung 4-13).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien jeweils in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Da die Studienergebnisse der Einzelstudien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, sind auch die Ergebnisse der Meta-Analyse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – 95 %-KI für Meta-Analyse

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – 95 %-KI für Meta-Analyse

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – 85 %-KI für Meta-Analyse

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) keine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien CA209-067 und CA209-038 (p = 1,00), sodass die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden können. Das HR lag in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation bei 0,848 (95 %-KI: (0,684; 1,052); 85 %-KI: (0,724; 0,993)) und zeigte mit dem 85 %-KI einen signifikanten Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (Abbildung 4-14, Abbildung 4-15).

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

4.3.1.3.1.1.2 Endpunkt Morbidität – krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

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 des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung von Symptomen anhand des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden: • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Schmerz (Frage 9 und 12) • Dyspnoe (Frage 8) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28) Die Erhebung der Symptome unter der Therapie erfolgte zu definierten Zeitpunkten: • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). 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. Ein Fragebogen wird dann als “erhalten” eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen

Studie	Operationalisierung
	(MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analysen wurden ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. **Sensitivitätsanalysen** • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten (validierte MID). • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten (validierte MID). Die Analyse berücksichtigt alle Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert.
CA209-038	In Studie CA209-038 wurden keine Daten zu krankheitsbedingten Symptomen gemäß EORCT QLQ-C30 erhoben, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zu krankheitsbedingten Symptomen gemäß EORCT QLQ-C30 zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotentials für Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA209-038	entfällt					
CA209-170	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es aber keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und der besonderen Therapiesituation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit einer Gabe von vier Dosen Kombinationstherapie und einer anschließenden Erhaltungstherapie von Nivolumab alleine wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die komplette Beobachtungszeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie CA209-067

Tabelle 4-43: Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Woche 1 (Baseline)	314	290 (92,4)	316	292 (92,4)
Woche 5	293	199 (67,9)	302	253 (83,8)
Woche 7	276	197 (71,4)	292	255 (87,3)
Woche 11	226	122 (54,0)	271	213 (78,6)
Woche 13	201	112 (55,7)	249	203 (81,5)
Woche 17	163	89 (54,6)	220	164 (74,5)
Woche 19	154	103 (66,9)	205	170 (82,9)
Woche 23	137	91 (66,4)	188	141 (75,0)
Woche 25	130	101 (77,7)	182	150 (82,4)
Woche 31	125	96 (76,8)	164	125 (76,2)
Woche 37	119	93 (78,2)	152	116 (76,3)
Woche 43	114	79 (69,3)	145	106 (73,1)
Woche 49	104	75 (72,1)	138	98 (71,0)
Woche 55	99	69 (69,7)	129	86 (66,7)
Woche 61	95	65 (68,4)	119	86 (72,3)
Woche 67	91	64 (70,3)	113	76 (67,3)
Woche 73	84	56 (66,7)	107	68 (63,6)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Woche 79	78	56 (71,8)	101	69 (68,3)
Woche 85	75	52 (69,3)	98	69 (70,4)
Woche 91	74	52 (70,3)	95	63 (66,3)
Woche 97	72	50 (69,4)	93	59 (63,4)
Woche 103	67	47 (70,1)	88	54 (61,4)
Woche 109	58	39 (67,2)	80	45 (56,3)
Woche 115	53	36 (67,9)	74	45 (60,8)
Woche 121	51	41 (80,4)	69	45 (65,2)
Woche 127	47	38 (80,9)	68	48 (70,6)
Woche 133	47	32 (68,1)	67	38 (56,7)
Woche 139	44	29 (65,9)	64	38 (59,4)
Woche 145	41	30 (73,2)	62	41 (66,1)
Woche 151	41	28 (68,3)	59	40 (67,8)
Woche 157	38	21 (55,3)	55	28 (50,9)
Woche 163	34	15 (44,1)	51	21 (41,2)
Woche 169	30	12 (40,0)	45	18 (40,0)
Woche 175	18	9 (50,0)	27	8 (29,6)
Woche 181	8	5 (62,5)	16	5 (31,3)
Woche 187	5	3 (60,0)	4	2 (50,0)
Woche 193	3	3 (100,0)	2	2 (100,0)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Follow-Up 1	148	148 (100,0)	146	146 (100,0)
Follow-Up 2	143	143 (100,0)	106	106 (100,0)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab *Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.				

Für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zu 13 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 175 über 70 % und unter Nivolumab zu 16 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 181 (Tabelle 4-43).

Nach den angegebenen Zeitpunkten in Wochen war die Anzahl der Patienten unter der Therapie in den Behandlungsgruppen jeweils ≤ 10.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
	N	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
Fatigue	239	23,7 (22,2)	9,3 (1,3)	272	22,3 (21,0)	4,6 (1,2)	4,7 (1,8; 7,6) 0,001	0,29 (0,11; 0,46)
Übelkeit und Erbrechen	239	4,6 (11,7)	3,1 (0,8)	272	4,2 (11,3)	0,2 (0,7)	2,9 (0,9; 4,8) 0,004	0,26 (0,08; 0,43)
Schmerz	239	18,3 (23,5)	3,1 (1,3)	273	18,6 (23,3)	1,6 (1,3)	1,5 (-1,5; 4,5) 0,320	0,09 (-0,09; 0,26)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
	N	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
Dyspnoe	239	13,1 (21,7)	4,7 (1,1)	272	13,6 (22,3)	1,2 (1,0)	3,5 (1,1; 6,0) 0,005	0,25 (0,07; 0,42)
Schlaflosigkeit	239	23,8 (26,0)	-0,2 (1,3)	272	23,3 (24,4)	-3,3 (1,2)	3,1 (0,2; 6,0) 0,036	0,19 (0,01; 0,36)
Appetitminderung	239	12,3 (22,0)	6,5 (1,3)	272	9,4 (20,0)	0,8 (1,2)	5,7 (2,6; 8,8) <0,001	0,32 (0,14; 0,49)
Obstipation	239	8,8 (18,1)	2,1 (1,0)	273	9,2 (21,0)	0,8 (1,0)	1,3 (-1,1; 3,7) 0,287	0,09 (-0,08; 0,27)
Diarrhoe	239	6,0 (14,5)	3,5 (0,7)	272	3,9 (10,8)	-1,2 (0,7)	4,7 (2,9; 6,5) <0,001	0,46 (0,28; 0,64)
finanzielle Schwierigkeiten	239	15,5 (24,8)	1,6 (1,2)	273	13,2 (24,5)	-0,2 (1,2)	1,8 (-0,8; 4,4) 0,179	0,12 (-0,05; 0,29)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für den Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigten sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung, Diarrhoe und Schlaflosigkeit statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-44). Bei den übrigen Symptomskalen (Schmerz, Obstipation, finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab als Monotherapie.

Von diesen statistisch signifikanten Unterschieden war jedoch für die Gesamtpopulation nur für eine der neun Symptomskalen der Unterschied klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils oberhalb der Relevanzschwelle von 0,2 lag:

- Diarrhoe:
  - Gesamtpopulation:
    mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,7 (95 %-KI: 2,9; 6,5); p < 0,001
    Hedges‘ g = 0,46 (95 %-KI: 0,28; 0,64)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist eine Beherrschung mit diesem UE in der klinischen Praxis durchaus möglich. Zudem wird für die Gesamtpopulation der klinisch relevante Unterschied für Diarrhoe in den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit und der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz nicht bestätigt (Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Abbildung 4-23).

Für alle übrigen Symptomskalen waren die Ergebnisse nicht klinisch relevant. Somit liegt insgesamt kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei den für die Morbidität relevanten Symptomskalen vor.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
Fatigue	314	216 (68,8)	316	220 (69,6)	0,96 (0,69; 1,34)	0,97 (0,77; 1,23) 1,03 (0,81; 1,3)	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,8103
Übelkeit und Erbrechen	314	133 (42,4)	316	125 (39,6)	1,12 (0,82; 1,53)	1,05 (0,92; 1,19) 0,95 (0,84; 1,09)	0,03 (-0,05; 0,1)	0,4781
Schmerz	314	174 (55,4)	316	172 (54,4)	1,04 (0,76; 1,42)	1,02 (0,86; 1,21) 0,98 (0,82; 1,16)	0,01 (-0,07; 0,09)	0,8113
Dyspnoe	314	125 (39,8)	316	125 (39,6)	1,01 (0,73; 1,39)	1 (0,89; 1,14) 1 (0,88; 1,13)	0 (-0,07; 0,08)	0,9434
Schlaflosigkeit	314	147 (46,8)	316	131 (41,5)	1,24 (0,91; 1,69)	1,1 (0,96; 1,27) 0,91 (0,79; 1,05)	0,05 (-0,02; 0,13)	0,1800
Appetit-minderung	314	156 (49,7)	316	133 (42,1)	1,35 (0,99; 1,85)	1,15 (1; 1,33) 0,87 (0,75; 1,01)	0,08 (0; 0,15)	0,0572
Obstipation	314	105 (33,4)	316	108 (34,2)	0,97 (0,7; 1,35)	0,99 (0,88; 1,11) 1,01 (0,9; 1,13)	-0,01 (-0,08; 0,07)	0,8454
Diarrhoe	314	121 (38,5)	316	100 (31,6)	1,36 (0,97; 1,89)	1,11 (0,99; 1,25) 0,9 (0,8; 1,01)	0,07 (-0,01; 0,14)	0,0712
finanzielle Schwierigkeiten	314	110 (35,0)	316	83 (26,3)	1,51 (1,08; 2,13)	1,13 (1,02; 1,26) 0,88 (0,79; 0,98)	0,09 (0,02; 0,16)	0,0177

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)(1)**	**RR (95 %-KI)(1) RRR (95 %-KI)(1)(2)**	**ARR (95 %-KI)(1)**	**p-Wert(3)**

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) nur für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-45).

Für die Symptomskala Diarrhoe zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-45).

Für alle übrigen Symptomskalen bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Fatigue	314	131 (41,7)	183 (58,3)	28,9 (18,5; 41,9)	316	138 (43,7)	178 (56,3)	30,4 (16,8; 39,3)	1,02 (0,80; 1,29)	0,888	-1,5
Übelkeit und Erbrechen	314	54 (17,2)	260 (82,8)	N.A. (44,2; N.A.)	316	44 (13,9)	272 (86,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,27 (0,85; 1,89)	0,245	N.A.
Schmerz	314	104 (33,1)	210 (66,9)	39,5 (31,8; N.A.)	316	87 (27,5)	229 (72,5)	40,8 (37,8; N.A.)	1,31 (0,99; 1,75)	0,061	-1,3
Dyspnoe	314	68 (21,7)	246 (78,3)	N.A. (40,4; N.A.)	316	58 (18,4)	258 (81,6)	N.A. (43,6; N.A.)	1,20 (0,85; 1,71)	0,298	N.A.
Schlaflosigkeit	314	60 (19,1)	254 (80,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	316	57 (18,0)	259 (82,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,15 (0,80; 1,65)	0,460	N.A.
Appetit-minderung	314	68 (21,7)	246 (78,3)	44,2 (40,6; N.A.)	316	60 (19,0)	256 (81,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,17 (0,82; 1,65)	0,386	N.A.
Obstipation	314	50 (15,9)	264 (84,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	316	37 (11,7)	279 (88,3)	45,1 (N.A.; N.A.)	1,39 (0,91; 2,13)	0,128	N.A.
Diarrhoe	314	38 (12,1)	276 (87,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	316	36 (11,4)	280 (88,6)	45,1 (43,6; 45,1)	1,08 (0,68; 1,71)	0,736	N.A.
finanzielle Schwierigkeiten	314	61 (19,4)	253 (80,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	316	40 (12,7)	276 (87,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,59 (1,07; 2,38)	0,022	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz hinzugezogen. Eine bestätigte Verschlechterung liegt dann vor, wenn die um die klinisch relevante MID bestimmte Verschlechterung anhält oder wenn keine weiteren Daten nach Verschlechterung vorliegen. Die Patienten, deren Symptome sich wieder verbessern, sodass keine klinisch relevante Verschlechterung mehr vorliegt, werden zensiert. Diese Analyse der bestätigten Verschlechterung ist bei langer Beobachtungsdauer und insbesondere hier, in der speziellen Situation des Wechsels einer Kombinationstherapie von Nivolumab+Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab alleine, eine sinnvolle, zusätzliche Art der Auswertung, um die Effekte der Therapie auf die Morbidität und Lebensqualität über den gesamten Behandlungszeitraum abschätzen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse 2 der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) nur für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-46, Abbildung 4-24).

Für die Symptomskala Diarrhoe zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und bestätigte somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-46, Abbildung 4-23).

Für alle übrigen Symptomskalen bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Abbildung 4-16: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-17: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-18: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-19: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-20: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-21: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-22: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-23: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-24: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

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.

Es liegen nur Daten einer Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung des Gesundheitszustands anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (**EQ-5D)**-Fragebogens mit folgendem Summen-Score: • EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Die Änderung des EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. **Sensitivitätsanalysen** • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-VAS um mindestens 7 mm bzw. 10 mm (unterer bzw. oberer Grenzwert der validierten MID). • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-VAS um mindestens 7 mm bzw. 10 mm (unterer bzw. oberer Grenzwert der validierten MID). Die Analyse berücksichtigt alle Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert. • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des visuellen Analogskalenwertes mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.

Studie	Operationalisierung
CA209-038	In Studie CA209-038 wurden keine Daten zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS erhoben, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = Visueller Analogskalenwert	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA209-038	entfällt					
CA209-170	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und der besonderen Therapiesituation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit einer Gabe von vier Dosen Kombinationstherapie und einer anschließenden Erhaltungstherapie von Nivolumab alleine wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die komplette Beobachtungszeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie CA209-067

Tabelle 4-49: Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Woche 1 (Baseline)	314	290 (92,4)	316	290 (91,8)
Woche 5	293	197 (67,2)	302	251 (83,1)
Woche 7	276	196 (71,0)	292	255 (87,3)
Woche 11	226	122 (54,0)	271	213 (78,6)
Woche 13	201	112 (55,7)	249	203 (81,5)
Woche 17	163	89 (54,6)	220	164 (74,5)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Woche 19	154	103 (66,9)	205	169 (82,4)
Woche 23	137	91 (66,4)	188	141 (75,0)
Woche 25	130	101 (77,7)	182	150 (82,4)
Woche 31	125	96 (76,8)	164	125 (76,2)
Woche 37	119	92 (77,3)	152	116 (76,3)
Woche 43	114	79 (69,3)	145	105 (72,4)
Woche 49	104	75 (72,1)	138	98 (71,0)
Woche 55	99	69 (69,7)	129	86 (66,7)
Woche 61	95	65 (68,4)	119	86 (72,3)
Woche 67	91	64 (70,3)	113	76 (67,3)
Woche 73	84	56 (66,7)	107	68 (63,6)
Woche 79	78	56 (71,8)	101	69 (68,3)
Woche 85	75	52 (69,3)	98	69 (70,4)
Woche 91	74	52 (70,3)	95	63 (66,3)
Woche 97	72	50 (69,4)	93	59 (63,4)
Woche 103	67	47 (70,1)	88	54 (61,4)
Woche 109	58	39 (67,2)	80	44 (55,0)
Woche 115	53	36 (67,9)	74	45 (60,8)
Woche 121	51	41 (80,4)	69	45 (65,2)
Woche 127	47	38 (80,9)	68	48 (70,6)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Woche 133	47	31 (66,0)	67	38 (56,7)
Woche 139	44	29 (65,9)	64	38 (59,4)
Woche 145	41	30 (73,2)	62	41 (66,1)
Woche 151	41	28 (68,3)	59	40 (67,8)
Woche 157	38	21 (55,3)	55	28 (50,9)
Woche 163	34	15 (44,1)	51	21 (41,2)
Woche 169	30	12 (40,0)	45	18 (40,0)
Woche 175	18	9 (50,0)	27	8 (29,6)
Woche 181	8	5 (62,5)	16	5 (31,3)
Woche 187	5	3 (60,0)	4	2 (50,0)
Woche 193	3	3 (100,0)	2	2 (100,0)
Follow-Up 1	148	148 (100,0)	146	146 (100,0)
Follow-Up 2	143	143 (100,0)	106	106 (100,0)
Survival Follow-Up 1	74	72 (97,3)	44	43 (97,7)
Survival Follow-Up 2	60	59 (98,3)	33	32 (97,0)
Survival Follow-Up 3	59	59 (100,0)	33	32 (97,0)
Survival Follow-Up 4	60	59 (98,3)	28	26 (92,9)
Survival Follow-Up 6	39	38 (97,4)	19	19 (100,0)
Survival Follow-Up 8	33	33 (100,0)	18	17 (94,4)
Survival Follow-Up 10	27	26 (96,3)	7	7 (100,0)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Survival Follow-Up 12	17	17 (100,0)	2	2 (100,0)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zu 13 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 175 über 70 % und unter Nivolumab zu 16 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 181 (Tabelle 4-49).

Nach den angegebenen Zeitpunkten in Wochen war die Anzahl der Patienten unter der Therapie in den Behandlungsgruppen jeweils ≤ 10.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (MMRM)

EQ-5D	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[(1)]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	239	74,1 (20,1)	-3,4 (1,0)	271	75,6 (18,7)	-0,8 (1,0)	-2,6 (-5,0; -0,2) 0,036	-0,19 (-0,36; -0,01)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) mit dem MMRM ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-50).

Dieser Unterschied war jedoch nicht klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle von -0,2 lag.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

EQ-5D 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte)	314	195 (62,1)	316	185 (58,5)	1,16 (0,84; 1,59)	1,09 (0,9; 1,33) 0,91 (0,75; 1,11)	0,04 (-0,04; 0,11)	0,3656
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte)	314	183 (58,3)	316	170 (53,8)	1,2 (0,87; 1,64)	1,11 (0,93; 1,32) 0,9 (0,76; 1,08)	0,04 (-0,03; 0,12)	0,2624

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Nivolumab-Monotherapie (Tabelle 4-51). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

EQ-5D 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Gesamtpopulation											
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte)	314	121 (38,5)	193 (61,5)	35,5 (27,2; 40,6)	316	113 (35,8)	203 (64,2)	39,5 (33,1; N.A.)	1,18 (0,91; 1,53)	0,208	-4,0
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte)	314	111 (35,4)	203 (64,6)	36,2 (31,3; N.A.)	316	101 (32,0)	215 (68,0)	41,4 (35,0; N.A.)	1,17 (0,89; 1,53)	0,261	-5,2

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz hinzugezogen. Eine bestätigte Verschlechterung liegt dann vor, wenn die um die klinisch relevante MID bestimmte Verschlechterung anhält oder wenn keine weiteren Daten nach Verschlechterung vorliegen. Die Patienten, die sich wieder verbessern und somit keine klinisch relevante Verschlechterung mehr haben, werden zensiert. Die Analyse der bestätigten Verschlechterung ist bei langer Beobachtungsdauer und insbesondere hier, in der speziellen Situation des Wechsels einer Kombinationstherapie von Nivolumab+Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab alleine, eine sinnvolle zusätzliche Art der Auswertung, um die Effekte der Therapie über den gesamten Behandlungszeitraum abschätzen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse 2 der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie Nivolumab (Tabelle 4-52, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Abbildung 4-26: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MID 7 Punkte) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-27: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MID 10 Punkte) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Week	5	7	11	13	17	19	23	25	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91
N+I	179	182	112	106	84	95	86	96	91	86	74	69	65	61	60	53	53	50	51
Niv	232	237	199	194	158	162	134	142	123	116	103	97	85	85	76	67	67	68	62

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) bis Woche 95; Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 193): siehe nächste Seite

Week	97	103	109	115	121	127	133	139	145	151	157	163	169	175	181	187	193
N+I	48	46	39	36	40	37	31	28	30	28	21	14	11	8	4	3	3
Niv	58	53	44	44	44	47	37	37	40	39	28	20	17	8	4	2	2

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) Woche 95 bis 193; Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 4-28: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-28). Für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-VAS in CA209-067 relativ stabil über die Zeit. Es zeigte sich sowohl in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe als auch in der Nivolumab-Gruppe über einen langen Zeitraum jeweils keine Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS. Ab Woche 181 war die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und ab Woche 187 im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

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.

Es liegen nur Daten einer Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.1.1.4 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtig, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden: • Physikalische Funktion (Fragen 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des gesundheitlichen Status insgesamt (Frage 29 und 30) Die Erhebung der Lebensqualität unter der Therapie erfolgte zu definierten Zeitpunkten: • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). 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. Ein Fragebogen wird dann als “erhalten” eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalysen • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Einheiten (validierte MID). • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten (validierte MID). Die Analyse berücksichtigt alle Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert. • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des gesundheitlichen Status insgesamt mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.
CA209-038	In Studie CA209-038 wurden keine Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORCT QLQ-C30 erhoben, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORCT QLQ-C30 zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz	

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA209-038	entfällt					
CA209-170	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und der besonderen Therapiesituation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit einer Gabe von vier Dosen Kombinationstherapie und einer anschließenden Erhaltungstherapie von Nivolumab alleine wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die komplette Beobachtungszeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie CA209-067

Die Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sind in Tabelle 4-43 beschrieben.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
	N	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[(1)]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
Gesundheitlicher Status insgesamt	239	70,8 (22,4)	-6,5 (1,0)	273	74,6 (19,5)	-3,2 (1,0)	-3,3 (-5,8; -0,9) 0,008	-0,23 (-0,41; -0,06)
Physikalische Funktion	239	86,0 (19,3)	-7,1 (1,0)	272	87,7 (17,2)	-4,2 (0,9)	-2,9 (-5,1; -0,6) 0,012	-0,22 (-0,40; -0,05)
Rollenfunktion	239	83,8 (24,8)	-11,2 (1,5)	272	84,4 (23,7)	-6,0 (1,4)	-5,2 (-8,6; -1,8) 0,003	-0,26 (-0,44; -0,09)
Emotionale Funktion	239	75,8 (18,7)	2,3 (1,0)	273	78,8 (18,1)	4,6 (0,9)	-2,4 (-4,5; -0,2) 0,029	-0,19 (-0,37; -0,02)
Kognitive Funktion	239	90,5 (15,0)	-4,9 (0,9)	273	91,9 (13,8)	-3,4 (0,9)	-1,5 (-3,4; 0,4) 0,122	-0,14 (-0,31; 0,04)
Soziale Funktion	239	83,9 (22,4)	-5,4 (1,2)	273	84,4 (21,9)	-1,9 (1,2)	-3,6 (-6,4; -0,7) 0,014	-0,22 (-0,39; -0,04)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) für die Funktionsskalen gesundheitlicher Status insgesamt, physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-55). Für kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

Die statistisch signifikanten Unterschiede waren jedoch alle nicht klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-KI des Hedges‘ g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle von -0,2 lag.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
Gesundheitlicher Status insgesamt	314	181 (57,6)	316	178 (56,3)	1,05 (0,77; 1,44)	1,03 (0,86; 1,23) 0,97 (0,81; 1,16)	0,01 (-0,06; 0,09)	0,7596
Physikalische Funktion	314	170 (54,1)	316	151 (47,8)	1,29 (0,94; 1,76)	1,14 (0,97; 1,33) 0,88 (0,75; 1,03)	0,06 (-0,01; 0,14)	0,1131
Rollenfunktion	314	193 (61,5)	316	187 (59,2)	1,1 (0,8; 1,52)	1,06 (0,87; 1,28) 0,94 (0,78; 1,14)	0,02 (-0,05; 0,1)	0,5582
Emotionale Funktion	314	114 (36,3)	316	109 (34,5)	1,08 (0,78; 1,49)	1,03 (0,92; 1,15) 0,97 (0,87; 1,09)	0,02 (-0,06; 0,09)	0,6418
Kognitive Funktion	314	166 (52,9)	316	143 (45,3)	1,35 (0,99; 1,85)	1,16 (0,99; 1,35) 0,86 (0,74; 1,01)	0,08 (0; 0,15)	0,0583
Soziale Funktion	314	189 (60,2)	316	161 (50,9)	1,45 (1,06; 1,99)	1,23 (1,03; 1,47) 0,81 (0,68; 0,97)	0,09 (0,02; 0,17)	0,0200

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) für die Funktionsskala soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.

Für alle übrigen Funktionsskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-56) und bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Gesamtpopulation											
Gesundheitlicher Status insgesamt	314	110 (35,0)	204 (65,0)	40,6 (29,4; 45,3)	316	103 (32,6)	213 (67,4)	40,6 (37,6; N.A.)	1,20 (0,92; 1,57)	0,182	0,0
Physikalische Funktion	314	105 (33,4)	209 (66,6)	44,2 (35,0; N.A.)	316	101 (32,0)	215 (68,0)	N.A. (36,9; N.A.)	1,12 (0,85; 1,47)	0,415	N.A.
Rollenfunktion	314	120 (38,2)	194 (61,8)	36,6 (19,8; N.A.)	316	118 (37,3)	198 (62,7)	38,7 (29,4; 40,6)	1,11 (0,86; 1,43)	0,414	-2,1
Emotionale Funktion	314	57 (18,2)	257 (81,8)	N.A. (44,2; N.A.)	316	47 (14,9)	269 (85,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,30 (0,88; 1,91)	0,189	N.A.
Kognitive Funktion	314	93 (29,6)	221 (70,4)	42,8 (36,4; N.A.)	316	75 (23,7)	241 (76,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,34 (0,99; 1,81)	0,062	N.A.
Soziale Funktion	314	104 (33,1)	210 (66,9)	40,6 (35,1; N.A.)	316	92 (29,1)	224 (70,9)	N.A. (39,0; N.A.)	1,21 (0,91; 1,60)	0,191	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz hinzugezogen. Eine bestätigte Verschlechterung liegt dann vor, wenn die um die klinisch relevante MID bestimmte Verschlechterung anhält oder wenn keine weiteren Daten nach Verschlechterung vorliegen. Die Patienten, die sich wieder verbessern und somit keine klinisch relevante Verschlechterung mehr zeigen, werden zensiert. Die Analyse der bestätigten Verschlechterung ist bei langer Beobachtungsdauer und insbesondere hier, in der speziellen Situation des Wechsels einer Kombinationstherapie von Nivolumab+Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab alleine, eine sinnvolle, zusätzliche Art der Auswertung, um die Effekte der Therapie über den gesamten Behandlungszeitraum abschätzen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse 2 der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-57, Abbildung 4-30, Abbildung 4-31, Abbildung 4-32, Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Abbildung 4-30: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-31: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-32: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-33: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-34: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-35: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Week	5	7	11	13	17	19	23	25	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91
N+I	182	182	112	106	84	95	86	96	91	87	74	69	65	61	60	53	53	50	51
Niv	235	239	201	195	158	164	134	144	123	116	103	97	85	85	76	67	67	68	62

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) bis Woche 95; Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 157): siehe nächste Seite

Week	97	103	109	115	121	127	133	139	145	151	157	163	169	175	181	187	193
N+I	48	46	39	36	40	37	32	28	30	28	21	14	11	8	4	3	3
Niv	58	53	44	44	44	47	37	37	40	39	28	20	17	8	4	2	2

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) Woche 95 bis 193; Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 4-36: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-36). Für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) blieb in beiden Behandlungsgruppen der gesundheitliche Status in CA209-067 insgesamt relativ stabil. Ab Woche 181 war die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und ab Woche 187 im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

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.

Es liegen nur Daten einer Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.1.1.5 Endpunkte generische Lebensqualität gemäß EQ-5D

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität (Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D)

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (**EQ-5D)**-Fragebogens mit folgenden Subskalen (Domänen): • Index-Wert (utility score) • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. Die Änderung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenz unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu der mittleren Differenz unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurde die standardisierte mittlere Differenz (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalysen • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) um mindestens 0,08 Einheiten (validierte MID). • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) um mindestens 0,08 Einheiten (validierte MID). Die Analyse berücksichtigt alle Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert. • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des EQ-5D-Index-Werts (utility score) mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.
CA209-038	In Studie CA209-038 wurden keine Daten zur generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) erhoben, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zur generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = Visueller Analogskalenwert	

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA209-038	entfällt					
CA209-170	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und der besonderen Therapiesituation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit einer Gabe von vier Dosen Kombinationstherapie und einer anschließenden Erhaltungstherapie von Nivolumab alleine wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die komplette Beobachtungszeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie CA209-067

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
	N	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[(1)]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	239	0,784 (0,229)	-0,027 (0,012)	271	0,803 (0,218)	-0,003 (0,011)	-0,024 (-0,051; 0,004) 0,094	-0,15 (-0,32; 0,03)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-60).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

EQ-5D 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	314	177 (56,4)	316	168 (53,2)	1,14 (0,83; 1,56)	1,07 (0,9; 1,27) 0,93 (0,79; 1,11)	0,03 (-0,05; 0,11)	0,4350

ARR = absolute Risikoreduktion; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-61). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Gesamtpopulation											
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	314	101 (32,2)	213 (67,8)	39,9 (33,3; N.A.)	316	93 (29,4)	223 (70,6)	40,8 (34,7; N.A.)	1,16 (0,88; 1,55)	0,291	-0,9

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der generischen Lebensqualität um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz hinzugezogen. Eine bestätigte Verschlechterung liegt dann vor, wenn die um die klinisch relevante MID bestimmte Verschlechterung anhält oder wenn keine weiteren Daten nach Verschlechterung vorliegen. Die Patienten, die sich wieder verbessern und somit keine klinisch relevante Verschlechterung mehr zeigen, werden zensiert. Die Analyse der bestätigten Verschlechterung ist bei langer Beobachtungsdauer und insbesondere hier, in der speziellen Situation des Wechsels einer Kombinationstherapie von Nivolumab+Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab alleine, eine sinnvolle, zusätzliche Art der Auswertung, um die Effekte der Therapie über den gesamten Behandlungszeitraum abschätzen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse 2 der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der generischen Lebensqualität zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie Nivolumab (Tabelle 4-62, Abbildung 4-38).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Hauptanalyse.

Abbildung 4-38: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) bis Woche 95;
Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 193): siehe nächste Seite

Week	97	103	109	115	121	127	133	139	145	151	157	163	169	175	181	187	193
N+I	48	46	39	36	40	37	31	28	30	28	21	14	11	8	4	3	3
Niv	58	53	44	44	44	47	37	37	40	39	28	20	17	8	4	2	2

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D- Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) Woche 95 bis 193; Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 4-39: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts (utility score) pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-39). Für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-Index-Wert in CA209-067 bis Woche 163 insgesamt stabil. Über den Zeitverlauf zeigte sich für beide Behandlungsgruppen jeweils keine deutliche Verschlechterung gegenüber den Werten zu Studienbeginn und zu einigen Zeitpunkten sogar eine leichte Verbesserung. Ab Woche 175 war die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

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.

Es liegen nur Daten einer Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.1.1.6 Endpunkte Verträglichkeit

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE) nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs 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 bis 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

Studie	Operationalisierung
	- 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) Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung), die Progress oder Metastase oder malignes Melanom enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.

Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des malignen Melanoms darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:

- Cancer Pain (Krebsschmerz)
- Malignant melanoma (malignes Melanom)
- Malignant melanoma in situ (malignes Melanom in situ)
- Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)
- Metastases to breast (Brustmetastasen)
- Metastases to bone (Knochenmetastasen)
- Metastases to central nervous system (Metastasen im zentralen Nervensystem)
- Metastases to liver (Lebermetastasen)
- Metastases to lung (Lungenmetastasen)
- Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen)
- Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)
- Metastases to skin (Hautmetastasen)
- Metastases to spine (Wirbelsäulenmetastasen)
- Metastasis (Metastasen)
- Metastatic malignant melanoma (metastasierendes malignes Melanom)
- Metastatic pain (Metastasenschmerzen)
- Tumour pain (Tumorschmerz)

Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die nicht eindeutig einer Progression des malignen Melanoms zuzuordnen waren, wurden nicht ausgeschlossen und in der Analyse berücksichtigt:

- Acrochordon (Saitenwarze)
- Adenocarcinoma of colon (Adenokarzinom des Dickdarms)
- Adenoid cystic carcinoma (adenoid-zystisches Karzinom)
- Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom)
- Bowen’s disease (Morbus Bowen)
- Brain neoplasm (intrakranielle Neoplasie)
- Brain neoplasm malignant (intrakranielle maligne Neoplasie)
- Breast cancer (Brustkrebs)
- Colon adenoma (Kolonadenom)
- Dysplastic naevus (dysplastischer Naevus)

Studie	Operationalisierung
	○ Fibromatosis (Fibromatose) ○ Fibrous histiocytoma (fibröses Histiozytom) ○ Haemangioma (Hämangiom) ○ Haemangioma of skin (kutanes Hämangiom) ○ Infected neoplasm (entzündliche Neoplasie) ○ Keratoacanthoma (Keratoakanthom) ○ Lipoma (Lipom) ○ Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss) ○ Melanocytic naevus (Melanozytennaevus) ○ Monoclonal gammopathy (monoklonale Gammopathie) ○ Neoplasm (Neoplasie) ○ Neoplasm malignant (maligne Neoplasie) ○ Prostata cancer (Prostatakrebs) ○ Pyogenic granuloma (pyogenes Granulom) ○ Seborrhoeic keratosis (seborrhoische Keratose) ○ Skin neoplasm bleeding (Blutung einer kutanen Neoplasie) ○ Skin papilloma (Hautpapillom) ○ Squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom) ○ Squamous cell carcinoma of skin (Plattenepithelkarzinom der Haut) ○ Thyroid neoplasm (Neoplasie der Schilddrüse) ○ Tumour associated fever (Tumor-assoziiertes Fieber) ○ Tumour fistulisation (Tumor mit Fistelbildung) ○ Tumour haemorrhage (Tumorblutung) ○ Tumour rupture (Tumorruptur) ○ Tumour ulceration (Tumorulzeration) ○ Uterine leiomyoma (Leiomyom des Uterus) **Sensitivitätsanalysen** • Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress): Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende • UE über die Zeit (Inzidenzen pro Zeiteinheit)

Studie	Operationalisierung
	Zusatzanalysen • Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) – Auswertung von UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen: Jegliche NW, NW Grad 3-4, Schwerwiegende NW sowie Therapieabbruch wegen NW jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende • Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende: siehe Anhang 4G
CA209-038	Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE) nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs 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 bis 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) • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung), die Progress oder Metastase oder malignes Melanom enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des malignen Melanoms darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: ○ Cancer Pain (Krebsschmerz) ○ Malignant melanoma (malignes Melanom) ○ Malignant melanoma in situ (malignes Melanom in situ) ○ Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie) ○ Metastases to breast (Brustmetastasen) ○ Metastases to bone (Knochenmetastasen) ○ Metastases to central nervous system (Metastasen im zentralen Nervensystem) ○ Metastases to liver (Lebermetastasen) ○ Metastases to lung (Lungenmetastasen) ○ Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen) ○ Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen) ○ Metastases to skin (Hautmetastasen) ○ Metastases to spine (Wirbelsäulenmetastasen) ○ Metastasis (Metastasen) ○ Metastatic malignant melanoma (metastasierendes malignes Melanom) ○ Metastatic pain (Metastasenschmerzen) ○ Tumour pain (Tumorschmerz) **Zusatzanalysen** • Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende

Studie	Operationalisierung
CA209-170	Anteil an Patienten mit mindestens einer Arzneimittelnebenwirkung (NW): Berücksichtigt werden alle UE mit einem kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Es werden die Inzidenzen zu folgenden NWs dargestellt: • Jegliche NW • NW mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE • Schwerwiegende NW (SNW) • NW, die zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen NW) Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. **Zusatzanalysen** • Inzidenzen für NW auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 100 Tage nach Behandlungsende und unter Angabe des Schweregrads nach CTCAE • Inzidenzen für SNW auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 100 Tage nach Behandlungsende • Todesursachen
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR = Hazard Ratio; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; NW = Arzneimittelnebenwirkung; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms); UE = Unerwünschtes Ereignis; SNW = Schwerwiegende NW; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = Schwerwiegende UE	

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	**Verblindung Endpunkt-erheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisun-abhängige Bericht-erstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungs-potenzial Endpunkt**
Studie CA209-067						
Jegliches UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie CA209-038						
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegendes UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Studie CA209-170						
Jegliche NW	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
NW Grad 3-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende NW	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Therapieabbruch wegen NW	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); NW = Arzneimittelnebenwirkung(en)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab als Monotherapie). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung (bzw. 30-Tage-Nachbeobachtung für Therapieabbruch wegen UE) auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen. Die potenziell informative Zensierung liegt für die Endpunkte Jegliches UE und UE Grad 3-4 in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Jegliches UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE als niedrig sowie für Jegliches UE als hoch eingestuft.

Studie CA209-038

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Da die Studie CA209-038 nach einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Studienteil 3: Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 25/26 (96,2 %); Nivolumab-Arm: 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 10/11 (90,9 %); Nivolumab-Arm: 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/37 (94,6 %); Nivolumab-Arm: 21/23 (91,3 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden

Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

Studie CA209-170

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Da nach erfolgter Randomisierung die Verblindung des Studienpersonals, der Prüfärzte und der Patienten aufgehoben wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/36 (97,2 %); Nivolumab-Arm: 25/27 (92,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für Jegliche NW, NW Grad 3-4, SNW und Therapieabbruch wegen NW als hoch eingestuft.

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

Studie CA209-067

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende[3] **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[1] (95 %-KI)**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Jegliches UE	313	311 (99,4)	2 (0,6)	0,23 (0,16; 0,26)	313	309 (98,7)	4 (1,3)	0,33 (0,26; 0,43)	1,368 (1,163; 1,610)	0,0001	-0,10
UE Grad 3-4	313	253 (80,8)	60 (19,2)	2,10 (1,81; 2,53)	313	182 (58,1)	131 (41,9)	10,61 (7,82; 14,36)	2,250 (1,851; 2,735)	<0,0001	-8,51
Schwerwiegende UE	313	235 (75,1)	78 (24,9)	2,23 (1,87; 2,73)	313	141 (45,0)	172 (55,0)	19,81 (14,26; 26,41)	2,687 (2,171; 3,325)	<0,0001	-17,58
Therapieabbruch wegen UE	313	147 (47,0)	166 (53,0)	15,18 (8,74; 34,53)	313	48 (15,3)	265 (84,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,854 (2,776; 5,349)	<0,0001	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(3) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigten sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) gegenüber Nivolumab für alle vier UE-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-65).

Sensitivitätsanalysen CA209-067

Tabelle 4-66: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfasster UE (inkl. Progress)

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[(1)] (95 %-KI)**	**p-Wert[(2)]**	**AD in Monaten**
Jegliches UE	313	312 (99,7)	1 (0,3)	0,23 (0,16; 0,26)	313	312 (99,7)	1 (0,3)	0,30 (0,23; 0,43)	1,351 (1,148; 1,588)	0,0002	-0,07
UE Grad 3-4	313	238 (76,0)	75 (24,0)	2,10 (1,81; 2,53)	313	167 (53,4)	146 (46,6)	11,73 (8,02; 17,84)	2,260 (1,846; 2,767)	<0,0001	-9,63
Schwerwiegende UE	313	226 (72,2)	87 (27,8)	2,17 (1,87; 2,63)	313	137 (43,8)	176 (56,2)	19,78 (15,21; 26,41)	2,629 (2,116; 3,268)	<0,0001	-17,61
Therapieabbruch wegen UE	313	150 (47,9)	163 (52,1)	15,05 (6,41; 34,53)	313	59 (18,8)	254 (81,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,203 (2,365; 4,338)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für die Sensitivitätsanalyse 1 der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) zeigten sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) gegenüber Nivolumab für alle vier UE-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017		**Behandlungszeitraum (Monate)**					
		0 – 3 n/N (%)	**> 3 – 6 n/N (%)**	**> 6 – 9 n/N (%)**	**> 9 – 12 n/N (%)**	**> 12 – Behandlungsende(1) n/N (%)**	**Total n/N (%)**
Jegliches UE	Nivo+Ipi	309/313 (98,7)	161/197 (81,7)	100/129 (77,5)	86/113 (76,1)	91/97 (93,8)	312/313 (99,7)
	Nivo	303/313 (96,8)	194/263 (73,8)	129/182 (70,9)	114/149 (76,5)	122/129 (94,6)	312/313 (99,7)
UE Grad ≥ 3	Nivo+Ipi	203/313 (64,9)	60/197 (30,5)	14/129 (10,9)	15/113 (13,3)	40/97 (41,2)	249/313 (79,6)
	Nivo	92/313 (29,4)	39/263 (14,8)	26/182 (14,3)	21/149 (14,1)	49/129 (38,0)	172/313 (55,0)
Schwerwiegende UE	Nivo+Ipi	188/313 (60,1)	45/197 (22,8)	10/129 (7,8)	9/113 (8,0)	31/97 (32,0)	229/313 (73,2)
	Nivo	67/313 (21,4)	25/263 (9,5)	21/182 (11,5)	9/149 (6,0)	41/129 (31,8)	137/313 (43,8)
Therapieabbruch wegen UE	Nivo+Ipi	112/313 (35,8)	19/197 (9,6)	5/129 (3,9)	5/113 (4,4)	18/97 (18,6)	155/313 (49,5)
	Nivo	18/313 (5,8)	12/263 (4,6)	9/182 (4,9)	6/149 (4,0)	21/129 (16,3)	64/313 (20,4)

Ipi = Ipilimumab; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Zeitintervall > 3 Monate, maximale Behandlungsdauer 36 Monate.

In der Analyse der UE über die Zeit zeigte sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) für alle vier UE-Kategorien ein Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Zeitraum zwischen null und drei Monaten (Tabelle 4-67), der auf die Hinzugabe von Ipilimumab nur in den ersten vier Zyklen zurückzuführen ist. Schon im Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und erreichte anteilsmäßig die Anzahl der neu auftretenden

UE unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten drei Monaten. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen; die Anzahl neu auftretender UE war fast identisch. Im Zeitraum zwischen sechs und neun Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab verschoben. Zudem zeigte sich, dass es generell kaum noch neu auftretende UE nach Monat sechs gab. Die Patienten erlitten somit primär im ersten halben Jahr unerwünschte Ereignisse.

Zusatzanalysen CA209-067

Zusatzanalyse 1: Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Tabelle 4-68: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi N = 150[(1)]**	**Nivo N = 59[(1)]**
	n (%)	**n (%)**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[(2)]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	30 (20,0)	11 (18,6)
Partielles Ansprechen (PR)	68 (45,3)	25 (42,4)
Stabile Erkrankung (SD)	19 (12,7)	4 (6,8)
Progression (PD)	25 (16,7)	11 (18,6)
Nicht bestimmbar	8 (5,3)	8 (13,6)
Objektive Ansprechrate (ORR)[(3)]	98 (65,3)	36 (61,0)
(95 %-KI)[(4)]	(57,1; 72,9)	(47,4; 73,5)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)[(2)]:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	55 (36,7)	19 (32,2)
Innerhalb der ersten 6 Monate	92 (61,3)	36 (61,0)
Innerhalb der ersten 12 Monate	97 (64,7)	36 (61,0)
Gesamt	98 (65,3)	36 (61,0)

36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi** **N = 150[(1)]**	**Nivo** **N = 59[(1)]**
	n (%)	**n (%)**
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)[(5)]	60/98 (61,2)	19/36 (52,8)

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)).
Anzahl der Patienten, die mindestens eine Behandlung erhalten haben (All-Treated-Population): Nivo+Ipi = 313; Nivo = 313.
(2) Lt. RECIST Version 1.1.
(3) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).
(4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.
(5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab war in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE größer als unter Nivolumab (150/313 (47,9 %) vs. 59/313 (18,8 %)) (Tabelle 4-68). Diese Patienten hatten jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen. So zeigte sich für die Gesamtpopulation bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE eine ORR von 65,3 % (95 %-KI: 57,1; 72,9) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 61,0 % (95 %-KI: 47,4; 73,5) im Nivolumab-Arm (Tabelle 4-68). Dieses Ansprechen hielt jedoch in der Gesamtpopulation unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab deutlich länger an. So waren es 61,2 % vs. 52,8 % in der Gesamtpopulation, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

Dies zeigt sich auch sehr eindrücklich in der Zusatzanalyse der Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE, sodass auch diese Patienten insgesamt lange profitieren können, ohne eine weitere antineoplastische Therapie mit neuen unerwünschten Ereignissen zu benötigen (Abbildung 4-41, Abbildung 4-42).

Zusatzanalyse 2: Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Zusatzanalyse 2: Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab; Fortsetzung: siehe nächste Seite

Zusatzanalyse 2: Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab; siehe auch vorherige Seite

Abbildung 4-41: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-42: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 – Gesamtpopulation (Fragestellung D) – Behandlung mit Nivolumab (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Zusatzanalyse 3: Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) – Auswertung von UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen: Jegliche NW, NW Grad 3-4, Schwerwiegende NW sowie Therapieabbruch wegen NW jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende

Tabelle 4-69: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Arzneimittelnebenwirkungen) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW

NW bis 30 Tage nach Behandlungsende 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur ersten NW in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur ersten NW in Monaten (95 %-KI)**	**HR[(1)] (95 %-KI)**	**p-Wert[(2)]**	**AD in Monaten**
Jegliche NW	313	300 (95,8)	13 (4,2)	0,36 (0,30; 0,46)	313	270 (86,3)	43 (13,7)	0,72 (0,53; 0,76)	1,792 (1,509; 2,128)	<0,0001	-0,36
NW Grad 3-4	313	184 (58,8)	129 (41,2)	3,22 (2,73; 4,17)	313	67 (21,4)	246 (78,6)	N.A. (41,46; N.A.)	4,160 (3,135; 5,521)	<0,0001	N.A.
Schwerwiegende NW	313	152 (48,6)	161 (51,4)	3,91 (2,92; N.A.)	313	31 (9,9)	282 (90,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,832 (4,633; 10,074)	<0,0001	N.A.
Therapieabbruch wegen NW	313	123 (39,3)	190 (60,7)	36,37 (13,96; N.A.)	313	37 (11,8)	276 (88,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,148 (2,866; 6,005)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arzneimittelnebenwirkung (NW) zeigten sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) gegenüber Nivolumab für alle vier NW-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-69).

Die Zusatzanalysen 4 bis 6 (Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT)) werden in Anhang 4-G dargestellt.

Studie CA209-038

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende[2]	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[1] (95 %-KI)**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Studienteil 3											
Jegliches UE	25	25 (100,0)	0 (0,0)	0,36 (0,13; 0,49)	11	11 (100,0)	0 (0,0)	0,49 (0,03; 0,95)	1,615 (0,738; 3,533)	0,1963	-0,13
UE Grad 3-4	25	19 (76,0)	6 (24,0)	2,10 (0,89; 6,01)	11	3 (27,3)	8 (72,7)	N.A. (2,30; N.A.)	4,578 (1,346; 15,576)	0,0077	N.A.
Schwerwiegende UE	25	13 (52,0)	12 (48,0)	7,89 (1,54; N.A.)	11	1 (9,1)	10 (90,9)	N.A. (4,34; N.A.)	7,472 (0,975; 57,230)	0,0228	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	25	9 (36,0)	16 (64,0)	N.A. (2,07; N.A.)	11	1 (9,1)	10 (90,9)	N.A. (16,10; N.A.)	4,625 (0,585; 36,536)	0,1100	N.A.
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen											
Jegliches UE	10	10 (100,0)	0 (0,0)	0,23 (0,07; 0,26)	10	10 (100,0)	0 (0,0)	0,10 (0,03; 0,49)	1,081 (0,401; 2,919)	0,9282	0,13
UE Grad 3-4	10	9 (90,0)	1 (10,0)	1,23 (0,23; 2,89)	10	5 (50,0)	5 (50,0)	17,25 (0,23; 28,29)	9,464 (1,929; 46,437)	0,0012	-16,02

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(2)]	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[(1)] (95 %-KI)**	**p-Wert[(2)]**	**AD in Monaten**
Schwerwiegende UE	10	7 (70,0)	3 (30,0)	2,10 (0,26; N.A.)	10	4 (40,0)	6 (60,0)	N.A. (0,13; N.A.)	2,552 (0,714; 9,130)	0,1376	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	10	4 (40,0)	6 (60,0)	23,95 (0,66; N.A.)	10	2 (20,0)	8 (80,0)	N.A. (0,13; N.A.)	1,821 (0,323; 10,248)	0,4908	N.A.
Studienteil 3 und 4 gepoolt											
Jegliches UE	35	35 (100,0)	0 (0,0)	0,26 (0,16; 0,36)	21	21 (100,0)	0 (0,0)	0,13 (0,03; 0,49)	1,400 (0,776; 2,527)	0,2302	0,13
UE Grad 3-4	35	28 (80,0)	7 (20,0)	1,81 (0,89; 3,88)	21	8 (38,1)	13 (61,9)	17,25 (4,96; 28,29)	4,264 (1,882; 9,662)	0,0002	-15,44
Schwerwiegende UE	35	20 (57,1)	15 (42,9)	2,89 (1,54; N.A.)	21	5 (23,8)	16 (76,2)	N.A. (14,26; N.A.)	3,257 (1,206; 8,795)	0,0142	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	35	13 (37,1)	22 (62,9)	N.A. (2,89; N.A.)	21	3 (14,3)	18 (85,7)	N.A. (16,10; N.A.)	2,780 (0,788; 9,812)	0,0977	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.

(2) Unstratifizierter Log-rank Test.

(3) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigten sich in CA209-038 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) gegenüber Nivolumab konsistente Ergebnisse zu den Ergebnissen der Studie CA209-067 (Tabelle 4-70).

Zusatzanalysen CA209-038

Die Zusatzanalysen 1 bis 3 (Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT)) werden in Anhang 4-G dargestellt.

Studie CA209-170

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Arzneimittelnebenwirkungen) aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Inzidenzen der NW seit Therapiebeginn

NW bis 100 Tage nach Behandlungsende	**Nivo+Ipi N = 35**	**Nivo N = 25**
	n (%)	**n (%)**
Jegliche NW	34 (97,1)	17 (68,0)
NW Grad 3-4	22 (62,9)	4 (16,0)
Schwerwiegende NW(1)	16 (45,7)	1 (4,0)
Therapieabbruch wegen NW	9 (25,7)(2)	1 (4,0)(3)

Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung(en); PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms); SNW = schwerwiegende NW

(1) SNW umfassten NW folgender PT: Kolitis, Hepatitis, Erbrechen, Pneumonitis, Dyspnoe, Lungenödem, Hypophysenunterfunktion, Krampfanfall, Kopfschmerz, Nephritis und Ausschlag.

(2) Häufigster Grund für den Therapieabbruch (5/9 Fällen) war das Auftreten von Kolitis.

(3) Grund für den Therapieabbruch war das Auftreten einer Pneumonitis.

Für die Studie CA209-170 wurden nur unerwünschte Ereignisse mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation (Arzneimittelnebenwirkungen, NW) publiziert, die hier ergänzend dargestellt werden. Es traten für den Beobachtungszeitraum bis 100 Tage nach Behandlungsende in CA209-170 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) häufiger Arzneimittelnebenwirkungen in allen vier UE-Kategorien unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab auf als unter der Monotherapie mit Nivolumab (Tabelle 4-71).

Zusatzanalysen CA209-170

Die Zusatzanalysen 1 bis 3 (Inzidenzen für NW und SNW auf Ebene der Preferred Terms (PT) sowie die Analysen der Todesursachen) werden in Anhang 4-G 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.

Es liegen Ergebnisse aus drei Studien vor (RCT CA209-067, RCT CA209-038 und RCT CA209-170). Auf eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CA209-170 mit den Studien CA209-067 bzw. CA209-038 durch Meta-Analysen wurde aufgrund methodischer Limitationen verzichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). In die Studie CA209-170 wurden Immunonkologika-naive Patienten eingeschlossen. Da nicht publiziert ist, wie groß der Anteil nicht vorbehandelter Patienten im fortgeschrittenen Stadium in dieser Studie ist, nur Arzneimittelnebenwirkungen publiziert wurden und B-MS auch keinen Datenzugriff hat, da B-MS zwar finanziell an der Studie beteiligt war, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung aber bei der akademischen Studiengruppe lag, wurde diese Studie nicht für die Meta-Analyse herangezogen, sondern separat ergänzend berichtet.

Die Studien CA209-067 und CA209-038 eignen sich für eine Zusammenfassung der Ergebnisse in Meta-Analysen, die somit für die Verträglichkeitsendpunkte dieser Studien durchgeführt wurden. Die Patientenpopulationen sind homogen und unterscheiden sich nur durch die Anteile an Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen. Da die Einschlusskriterien der Studie CA209-067 einen Einschluss solcher Patienten eindeutig zuließen, wurde die Meta-Analyse zwischen den Studien CA209-067 und CA209-038 für die Ableitung des Zusatznutzens durchgeführt. In der Meta-Analyse der beiden Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 zeigt sich für alle Verträglichkeitsendpunkte keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienteilen (Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46), und auch die Populationen sind homogen, sodass man beide Studien gepoolt betrachten kann.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien jeweils in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Da die Studienergebnisse der Einzelstudien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, sind auch die Ergebnisse der Meta-Analyse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Jegliches UE aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D

Abbildung 4-44: Meta-Analyse für UE Grad 3-4 aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Schwerwiegende UE (SUE) aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D

Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D

Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Jegliches UE aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D

Abbildung 4-48: Meta-Analyse für UE Grad 3-4 aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D

Abbildung 4-49: Meta-Analyse für Schwerwiegende UE (SUE) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D

Abbildung 4-50: Meta-Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – Gesamtpopulation/Fragestellung D

Es zeigte sich für alle Verträglichkeitsendpunkte keine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien CA209-067 und CA209-038, sodass die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden können.

Für alle vier UE-Kategorien zeigten sich deutliche Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Abbildung 4-47, Abbildung 4-48, Abbildung 4-49, Abbildung 4-50):

- Jegliches UE:
  HR = 1,37 (95 %-KI: 1,17; 1,60)

- UE Grad 3-4:
  HR = 2,72 (95 %-KI: 1,53; 4,83)

- Schwerwiegende UE (SUE)
  HR = 2,71 (95 %-KI: 2,20; 3,34)

- Therapieabbruch wegen UE:
  HR = 3,84 (95 %-KI: 2,79; 5,27)

4.3.1.3.1.2 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.

Subgruppenanalysen für Studie CA209-067

Die nachfolgende Tabelle 4-72 gibt eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der a priori geplanten Subgruppenanalysen.

Die Methodik zu den Subgruppenanalysen ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

Tabelle 4-72: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-067)

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeitsendpunkte[(1)]**	**Verträglichkeitsendpunkte[(2)]**
BRAF-Status lt. CRF[(3)]	▪ BRAF-Mutation positiv ▪ BRAF-Mutation negativ (Wildtyp)	a priori	post hoc
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c	a priori	post hoc

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeitsendpunkte[1]**	**Verträglichkeitsendpunkte[2]**
Altersgruppe I	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre	a priori	a priori[4]
Altersgruppe II	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre	a priori	a priori[4]
Geschlecht	▪ männlich ▪ weiblich	a priori	a priori
Ethnie I	▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere	a priori	a priori
Ethnie II	▪ weiß ▪ andere	post hoc	post hoc
Region	▪ USA ▪ Europäische Union ▪ Australien ▪ Rest der Welt	a priori	a priori
ECOG Performance Status	▪ 0 ▪ 1	a priori	post hoc
Hirnmetastasen	▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Raucher	▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Serumspiegel der LDH I	▪ ≤ ULN ▪ > ULN	a priori	post hoc

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeitsendpunkte(1)**	**Verträglichkeitsendpunkte(2)**
Serumspiegel der LDH II	▪ ≤ 2 * ULN ▪ > 2 * ULN	a priori	post hoc
Stadium der Erkrankung nach AJCC	▪ III ▪ IV	a priori	post hoc
PD-L1-Status I	▪ < 1 % ▪ ≥ 1 %	a priori	post hoc
PD-L1-Status II	▪ < 5 % ▪ ≥ 5 %	a priori	post hoc
PD-L1-Status III	▪ < 10 % ▪ ≥ 10 %	a priori	post hoc

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Gesamtüberleben, krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Subgruppenanalysen zur generischen Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert) werden nicht dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.5).

(2) Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE); UE Grad 3-4; Schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; jeweils ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

(3) Dieses Subgruppenmerkmal wird nur für die Gesamtpopulation betrachtet.

(4) Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und II.

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Altersgruppe

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten [9]. Die Trennpunkte bei Altersgruppe II waren a priori festgelegt und orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [75].

Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. 65 - < 75 vs. 75 - < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 vs. ≥ 65) und II (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75).

Serumspiegel der LDH I und LDH II

Die Trennpunkte bei Serumspiegel der LDH I sowie der LDH II waren a priori festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen bei diesem Prognosefaktor im Anwendungsgebiet [76].

PD-L1-Status

Der a priori festgelegte Trennpunkt für eine positive PD-L1-Expression von ≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbungen orientiert sich an der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet [77]. Im Rahmen der Studie CA209-067 wurden zudem PD-L1 Expressionslevel der Tumorzellen mit den Grenzwerten 1 % und 10 % analysiert. Diese Grenzwerte wurden zum einen auf Basis von vorhergehenden Studien mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und in anderen Indikationen, wie z.B. NSCLC, und zum anderen zur Erfassung von Hinweisen für eine mögliche Veränderung der Spezifität oder des prädiktiven Wertes ausgewählt.

PD-L1 wird als prädiktiver Marker kontrovers diskutiert und, obwohl ein standardisierter immunhistologischer Assay zur Bestimmung der Tumor-PD-L1-Expression zur Verfügung steht, gibt es bislang keinen validierten und anerkannten Cut-off, anhand dessen eine Einteilung in PD-L1 positive oder negative Tumore stattfinden kann [78, 79]. Zum einen zeigt die PD-L1-Expression innerhalb eines Tumors eine hohe Heterogenität und unterliegt darüber hinaus einer ausgeprägten Dynamik [79]. In Verbindung mit der zusätzlich noch zu berücksichtigen intertumoralen Heterogenität ergibt sich insgesamt eine recht hohe Volatilität der PD-L1-Testung. Zum anderen konnte bislang kein Grenzwert festgelegt werden, der auf einer patientenindividuellen Ebene eine prädiktive Aussage über den Therapieerfolg anhand der PD-L1-Expression zulässt. Auch in der RCT CA209-067 lag für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit einem Cut-off von 5 % und 1 % kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben vor. Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor, die eine Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des PD-L1-Expressionsstatus rechtfertigen würde. Zwar berücksichtigt die EMA in ihrer Bewertung der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab die Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Tumor-PD-L1-Expressionsstatus und weist auf einen besonderen Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie in der Studie CA209-067 hinsichtlich des Gesamtüberlebens hin (Patienten mit PD-L1-Status < 1 %: HR = 0,701 (95 %-KI: 0,497; 0,991); p-Wert = 0,0431, 36-Monats-Datenschnitt). Allerdings findet keine Restriktion der Zulassung von Nivolumab statt, die das Anwendungsgebiet auf eine bestimmte Patientenpopulation anhand des PD-L1-Status festlegen würde. Es wird diesbezüglich vielmehr betont, dass auch für Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression von ≥ 1 % eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung entsprechend zur Gesamtpopulation vorliegt. Dies wird einerseits durch einen fehlenden prädiktiven Cut-off der

PD-L1-Expression und andererseits auch durch eine 10 % höhere Anti-Tumor-Aktivität der Kombinationstherapie in Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression ≥ 1 % begründet [11].

Im letzten befristeten Beschluss des G-BA zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 7. Dezember 2017 [58, 80] wurde diesbezüglich gefordert, die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach PD-L1-Expressionsstatus mit 1 % und 5 % Cut-off der RCT CA209-067 mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten darzustellen. Diese Anforderung wurde im Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 14.06.2018 erfüllt [81].

In diesem Dossier werden alle Subgruppenanalysen dargestellt, für die ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Alle weiteren Subgruppenanalysen sind in Modul 5 [59] hinterlegt.

Subgruppenanalysen für Studie CA209-038

Für Studie CA209-038 waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen in den Nivolumab-Armen (11 bzw. 10 Patienten in Studienteil 3 bzw. 4) wurden keine Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt. Dies gilt für alle Endpunkte.

Subgruppenanalysen für Studie CA209-170

Aus den vorliegenden Publikationen sind keine a priori geplanten Subgruppenanalysen oder systematisch durchgeführten Subgruppenanalysen zu identifizieren. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung der Studie lag aber bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf eine Publikation der Studienergebnisse. Darüber hinaus gehende Subgruppenanalysen sind daher nicht möglich. Zudem waren auch hier die Patientenzahlen sehr klein.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegen nur von einer RCT (CA209-067) vollständige Subgruppenanalysen zum direkten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab versus der Monotherapie Nivolumab vor. Subgruppenanalysen der Ergebnisse der Studie CA209-038 sind aufgrund der geringen Patientenzahl nicht sinnvoll, und für die Studie CA209-170 nicht publiziert. Daher werden keine Meta-Analysen durchgeführt. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt. Hinweise auf eine Effektmodifikation, gemäß der vorherigen Version des IQWiG-Methodenpapiers (Version 4.2) definiert als Ergebnisse mit einem Interaktions-p-Wert von ≥ 0,05 und < 0,2, sind laut der aktuellen Version 5.0 der IQWiG-Methoden nicht mehr relevant und werden daher weder dargestellt noch diskutiert [9]. Alle Subgruppenanalysen, für die sich keine Effektmodifikation zeigte, sind in Modul 5 [59] hinterlegt.

4.3.1.3.1.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Studie CA209-067

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**	
Subgruppe	**Gesamtüberleben (OS) – 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Gesamtüberleben (OS) – 48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,7171	0,8131
BRAF-Status lt. CRF	0,2589	0,3073
Altersgruppe I	0,3730	0,5289
Altersgruppe II	0,6248	0,7930
Geschlecht	0,5210	0,4388
Ethnie I	0,5385	N.M.E.
Ethnie II	0,5690	0,9470
Region	0,4658	0,6450
ECOG Performance Status	0,8290	0,9563
Hirnmetastasen	0,8709	0,8681
Raucher	0,3372	0,4430

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**	
Subgruppe	**Gesamtüberleben (OS) – 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Gesamtüberleben (OS) – 48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018**
Serumspiegel der LDH I	0,7697	0,9595
Serumspiegel der LDH II	0,3418	0,3407
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,9968	0,9812
PD-L1-Status I	0,1180	0,1353
PD-L1-Status II	0,5359	0,8822
PD-L1-Status III	0,8668	0,5996

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; OS = Gesamtüberleben; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen fanden.

Fazit Endpunkt OS

Für keine der Subgruppenanalysen lagen Effektmodifikationen, definiert durch Interaktions-p-Werte < 0,05, vor.

4.3.1.3.1.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie CA209-067

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]								
Subgruppe	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-minderung**	**Obstipa-tion**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
BRAF-Status lt. CRF	0,212	0,065	0,945	0,093	0,625	0,108	0,234	0,324	0,960
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,003*	0,084	0,011*	0,109	0,021*	0,018*	0,511	0,219	0,038*
Altersgruppe I	0,513	0,330	0,321	0,540	0,949	0,458	0,058	0,700	0,446
Altersgruppe II	0,601	0,583	0,623	0,544	0,240	0,569	0,053	0,593	0,737
Geschlecht	0,640	0,003*	0,236	0,389	0,222	0,004*	0,116	0,190	0,398
Ethnie I	0,496	0,845	0,732	0,337	0,042*	0,676	0,664	0,862	0,745
Ethnie II	0,361	0,628	0,565	0,385	0,010*	0,656	0,449	0,549	0,821
Region	0,486	0,709	0,771	0,905	0,608	0,271	0,769	0,463	0,252
ECOG Performance Status	0,763	0,604	0,564	0,182	0,025*	0,163	0,714	0,887	0,909
Hirnmetastasen	0,693	0,437	0,467	0,546	0,769	0,822	0,637	0,876	0,729
Raucher	0,052	0,354	0,233	0,565	0,455	0,013*	0,008*	0,080	0,803
Serumspiegel der LDH I	0,135	0,626	0,102	0,720	0,707	0,152	0,035*	0,263	0,390
Serumspiegel der LDH II	0,006*	0,088	<0,001*	0,463	0,159	<0,001*	0,062	0,075	0,381
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,602	0,418	0,926	0,074	0,879	0,143	0,705	0,458	0,785

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests(1)** **Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]								
Subgruppe	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-minderung**	**Obstipa-tion**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
PD-L1-Status I	0,182	0,442	0,197	0,246	0,985	0,381	0,681	0,331	0,162
PD-L1-Status II	0,043*	0,108	0,292	0,772	0,786	0,169	0,507	0,636	0,303
PD-L1-Status III	0,186	0,174	0,331	0,705	0,902	0,246	0,422	0,614	0,166

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; LDH = Laktat-dehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Fatigue **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Alle Patienten	239	23,7 (22,2)	9,3 (1,3)	272	22,3 (21,0)	4,6 (1,2)	4,7 (1,8; 7,6) 0,001	0,29 (0,11; 0,46)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,003*
M0/ M1a/ M1b	109	19,9 (21,5)	11,3 (1,7)	114	20,9 (18,9)	1,8 (1,6)	9,4 (5,2; 13,7) <0,001	0,58 (0,31; 0,85)	
M1c	130	26,9 (22,3)	7,6 (1,6)	158	23,4 (22,4)	6,7 (1,5)	0,9 (-2,9; 4,7) 0,651	0,05 (-0,18; 0,29)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Serumspiegel der LDH II									0,006*
≤ 2 * ULN	213	22,4 (21,8)	9,6 (1,3)	241	21,4 (20,8)	3,7 (1,2)	5,9 (2,9; 8,9) <0,001	0,36 (0,18; 0,55)	
> 2 * ULN	26	34,6 (22,7)	6,9 (3,4)	27	32,1 (21,4)	14,4 (3,5)	-7,5 (-16,6; 1,6) 0,105	-0,44 (-0,98; 0,11)	
PD-L1-Status II									0,043*
< 5 %	156	24,1 (22,9)	8,3 (1,5)	177	23,3 (21,1)	6,8 (1,4)	1,4 (-2,0; 4,9) 0,416	0,09 (-0,13; 0,30)	
≥ 5 %	54	22,0 (21,2)	8,0 (2,3)	72	20,8 (22,1)	-0,3 (2,0)	8,3 (2,6; 14,0) 0,004	0,51 (0,16; 0,87)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH II und PD-L1-Status II lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppe M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ≤ 2 * ULN bzw. > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) und PD-L1 < 5 % bzw. ≥ 5 % (PD-L1-Status II) zeigten sich konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	239	4,6 (11,7)	3,1 (0,8)	272	4,2 (11,3)	0,2 (0,7)	2,9 (0,9; 4,8) 0,004	0,26 (0,08; 0,43)	
Geschlecht									0,003*
Männlich	157	4,7 (11,0)	0,6 (0,9)	176	2,7 (8,6)	-0,3 (0,9)	0,9 (-1,5; 3,2) 0,472	0,08 (-0,14; 0,29)	
Weiblich	82	4,5 (13,1)	7,9 (1,3)	96	6,9 (14,6)	1,0 (1,1)	6,9 (3,7; 10,2) <0,001	0,63 (0,32; 0,93)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppe weiblich (Geschlecht) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe männlich (Geschlecht) zeigte konsistent zur Gesamtpopulation keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da es für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ keine offenkundige (patho-) physiologische Rationale für eine Effektmodifikation gibt, wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges‘ g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	239	18,3 (23,5)	3,1 (1,3)	273	18,6 (23,3)	1,6 (1,3)	1,5 (-1,5; 4,5) 0,320	0,09 (-0,09; 0,26)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,011*
M0/ M1a/ M1b	109	15,4 (24,0)	5,1 (1,8)	114	17,3 (23,7)	-0,8 (1,7)	5,8 (1,4; 10,3) 0,011	0,34 (0,08; 0,61)	
M1c	130	20,8 (22,8)	1,5 (1,7)	159	19,5 (23,0)	3,4 (1,5)	-1,9 (-5,9; 2,1) 0,343	-0,11 (-0,34; 0,12)	
Serumspiegel der LDH II									<0,001*
≤ 2 * ULN	213	17,1 (22,9)	3,6 (1,4)	242	18,0 (23,7)	0,5 (1,3)	3,1 (-0,1; 6,2) 0,055	0,18 (-0,00; 0,36)	
> 2 * ULN	26	28,8 (25,6)	-0,5 (3,6)	27	25,3 (19,3)	13,7 (3,6)	-14,2 (-23,7; -4,7) 0,003	-0,80 (-1,36; -0,24)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schmerz **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standard-abweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH II lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppe > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen fanden.

Fazit Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für keine der Subgruppenanalysen lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	239	23,8 (26,0)	-0,2 (1,3)	272	23,3 (24,4)	-3,3 (1,2)	3,1 (0,2; 6,0) 0,036	0,19 (0,01; 0,36)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,021*
M0/ M1a/ M1b	109	21,1 (25,5)	2,3 (1,7)	114	22,8 (22,7)	-4,6 (1,6)	6,9 (2,6; 11,2) 0,002	0,42 (0,15; 0,68)	
M1c	130	26,2 (26,2)	-2,4 (1,6)	158	23,6 (25,6)	-2,5 (1,5)	0,0 (-3,9; 4,0) 0,984	0,00 (-0,23; 0,23)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Ethnie I									0,042*
Weiß	236	23,2 (25,5)	-0,6 (1,3)	266	23,6 (24,3)	-3,4 (1,2)	2,8 (-0,2; 5,7) 0,064	0,17 (-0,01; 0,34)	
afroamerikanisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.; N.A.) N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Asiatisch	1	100,0 (N.A.)	36,8 (16,7)	1	0,0 (N.A.)	-3,3 (15,9)	40,7 (-5,4; 85,6) 0,084	9,77 (-0,20; 19,73)	
Andere	2	50,0 (23,6)	29,1 (11,9)	5	13,3 (29,8)	-0,9 (7,1)	30,0 (3,0; 57,0) 0,030	1,53 (-0,29; 3,36)	
Ethnie II									0,010*
Weiß	236	23,3 (25,5)	-0,6 (1,3)	266	23,6 (24,3)	-3,4 (1,2)	2,8 (-0,2; 5,7) 0,064	0,17 (-0,01; 0,34)	
Andere	3	66,7 (33,3)	31,7 (9,7)	6	11,1 (27,2)	-1,3 (6,5)	32,9 (10,1; 55,8) 0,005	1,78 (0,16; 3,39)	
ECOG Performance Status									0,025*
0	183	20,2 (23,7)	-2,3 (1,4)	210	22,2 (24,0)	-3,5 (1,3)	1,3 (-2,0; 4,5) 0,450	0,08 (-0,12; 0,27)	
1	56	35,7 (29,7)	7,1 (2,4)	62	26,9 (25,5)	-2,1 (2,2)	9,1 (3,1; 15,2) 0,003	0,54 (0,17; 0,91)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF; Ethnie I, Ethnie II und ECOG Performance Status lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und 0 bzw. 1 (ECOG Performance Status) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Ethnie II waren die Subgruppen sehr klein (< 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm), sodass die Interaktion nicht adäquat interpretierbar ist. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	239	12,3 (22,0)	6,5 (1,3)	272	9,4 (20,0)	0,8 (1,2)	5,7 (2,6; 8,8) <0,001	0,32 (0,14; 0,49)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,018*
M0/ M1a/ M1b	109	5,2 (14,5)	6,2 (1,8)	114	5,6 (15,9)	-3,7 (1,7)	9,8 (5,2; 14,5) <0,001	0,56 (0,29; 0,82)	
M1c	130	18,2 (25,3)	7,1 (1,7)	158	12,2 (22,1)	4,8 (1,5)	2,3 (-1,9; 6,5) 0,283	0,13 (-0,11; 0,36)	
Geschlecht									0,004*
Männlich	157	12,1 (21,7)	3,3 (1,5)	176	7,4 (17,5)	0,8 (1,4)	2,5 (-1,3; 6,3) 0,190	0,14 (-0,07; 0,36)	
Weiblich	82	12,6 (22,6)	13,0 (2,1)	96	13,2 (23,4)	0,9 (1,9)	12,1 (6,8; 17,3) <0,001	0,67 (0,37; 0,97)	
Raucher									0,013*
Ja	113	12,1 (23,2)	9,9 (1,8)	115	11,3 (22,0)	0,5 (1,7)	9,3 (4,7; 14,0) <0,001	0,52 (0,26; 0,79)	
Nein	115	11,9 (20,3)	2,8 (1,8)	144	7,9 (17,2)	1,5 (1,6)	1,3 (-3,1; 5,6) 0,568	0,07 (-0,17; 0,32)	
Serumspiegel der LDH II									<0,001*
≤ 2 * ULN	213	11,0 (21,1)	7,3 (1,3)	241	7,7 (18,1)	-0,4 (1,2)	7,7 (4,5; 11,0) <0,001	0,44 (0,25; 0,62)	
> 2 * ULN	26	23,1 (26,3)	1,2 (3,7)	27	22,2 (24,5)	14,2 (3,7)	-13,1 (-22,9; -3,2) 0,009	-0,70 (-1,26; -0,15)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Geschlecht, Raucher und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), weiblich (Geschlecht), ja (Raucher) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), männlich (Geschlecht), nein (Raucher) und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten sich konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Da es insbesondere für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht" keine offenkundige (patho-) physiologische Rationale für eine Effektmodifikation gibt, wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikationen.

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests(2)**
Alle Patienten	239	8,8 (18,1)	2,1 (1,0)	273	9,2 (21,0)	0,8 (1,0)	1,3 (-1,1; 3,7) 0,287	0,09 (-0,08; 0,27)	
Raucher									0,008*
Ja	113	8,0 (16,2)	5,8 (1,4)	115	10,7 (23,6)	0,4 (1,4)	5,5 (1,9; 9,0) 0,003	0,39 (0,13; 0,66)	
Nein	115	9,6 (19,6)	-0,4 (1,4)	145	7,6 (17,5)	0,7 (1,2)	-1,1 (-4,5; 2,2) 0,501	-0,08 (-0,33; 0,16)	
Serumspiegel der LDH I									0,035*
≤ ULN	160	6,7 (15,3)	2,9 (1,2)	175	5,1 (15,3)	-0,2 (1,1)	3,0 (0,1; 6,0) 0,043	0,22 (0,01; 0,44)	
> ULN	79	13,1 (22,3)	0,6 (1,7)	94	17,0 (27,5)	3,1 (1,6)	-2,6 (-6,9; 1,7) 0,238	-0,18 (-0,48; 0,12)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Raucher und Serumspiegel der LDH I lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen ja bzw. nein (Raucher) und ≤ ULN bzw. > ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikationen.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen fanden.

Fazit Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für keine der jeweiligen Subgruppenanalysen lagen Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	239	15,5 (24,8)	1,6 (1,2)	273	13,2 (24,5)	-0,2 (1,2)	1,8 (-0,8; 4,4) 0,179	0,12 (-0,05; 0,29)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 finanzielle Schwierigkeiten Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,038*
M0/ M1a/ M1b	109	13,1 (24,9)	3,1 (1,6)	114	13,2 (24,9)	-1,8 (1,5)	4,9 (1,0; 8,7) 0,015	0,33 (0,06; 0,59)	
M1c	130	17,4 (24,6)	0,2 (1,5)	159	13,2 (24,3)	0,9 (1,4)	-0,7 (-4,2; 2,8) 0,701	-0,05 (-0,28; 0,19)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigten sich konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

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

Studie CA209-067

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests**[(1)]
Subgruppe	**Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** [MMRM]
BRAF-Status lt. CRF	0,200
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,013*
Altersgruppe I	0,340
Altersgruppe II	0,188
Geschlecht	0,934
Ethnie I	0,715
Ethnie II	0,773
Region	0,422
ECOG Performance Status	0,982
Hirnmetastasen	0,002*
Raucher	0,231
Serumspiegel der LDH I	0,350
Serumspiegel der LDH II	0,035*
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,201
PD-L1-Status I	0,812
PD-L1-Status II	0,272
PD-L1-Status III	0,206

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests(1)**
Subgruppe	**Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** [MMRM]
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; VAS = Visueller Analogskalenwert (1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).	

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests(2)**
Alle Patienten	239	74,1 (20,1)	-3,4 (1,0)	271	75,6 (18,7)	-0,8 (1,0)	-2,6 (-5,0; -0,2) 0,036	-0,19 (-0,36; -0,01)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,013*
M0/ M1a/ M1b	109	76,1 (18,9)	-4,2 (1,4)	113	78,9 (14,5)	1,8 (1,4)	-6,0 (-9,7; -2,4) 0,001	-0,44 (-0,70; -0,17)	
M1c	130	72,4 (21,0)	-2,8 (1,3)	158	73,3 (21,0)	-3,0 (1,2)	0,1 (-3,1; 3,4) 0,942	0,01 (-0,22; 0,24)	
Hirnmetastasen									0,002*
ja	8	65,8 (24,9)	3,8 (5,0)	5	82,4 (5,7)	-18,3 (6,2)	22,1 (6,7; 37,6) 0,005	1,49 (0,24; 2,75)	
nein	231	74,4 (20,0)	-3,6 (1,0)	266	75,5 (18,9)	-0,4 (1,0)	-3,2 (-5,6; -0,7) 0,011	-0,23 (-0,41; -0,05)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests[2]**
Serumspiegel der LDH II									0,035*
≤ 2 * ULN	213	74,9 (19,9)	-3,5 (1,1)	239	76,7 (18,0)	-0,1 (1,0)	-3,5 (-6,0; -0,9) 0,008	-0,25 (-0,44; -0,06)	
> 2 * ULN	26	67,3 (20,7)	-2,7 (2,9)	28	66,5 (23,0)	-7,8 (2,8)	5,1 (-2,5; 12,7) 0,185	0,36 (-0,18; 0,89)	
PD-L1-Status I									0,812
< 1 %	92	73,3 (20,0)	-3,4 (1,6)	97	72,8 (20,5)	-2,2 (1,5)	-1,2 (-5,2; 2,8) 0,551	-0,09 (-0,37; 0,20)	
≥ 1 %	118	74,6 (20,7)	-1,9 (1,4)	151	77,7 (17,3)	-0,0 (1,2)	-1,8 (-5,2; 1,5) 0,279	-0,13 (-0,37; 0,11)	
PD-L1-Status II									0,272
< 5 %	156	73,7 (19,8)	-2,9 (1,2)	175	74,7 (19,1)	-2,2 (1,1)	-0,7 (-3,7; 2,3) 0,656	-0,05 (-0,26; 0,17)	
≥ 5 %	54	74,9 (22,0)	-1,3 (1,9)	73	78,5 (17,6)	2,5 (1,7)	-3,9 (-8,7; 1,0) 0,118	-0,28 (-0,63; 0,07)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b und M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und ≤ 2 * ULN und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen war die Subgruppe sehr klein (< 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm), sodass die Interaktion nicht adäquat interpretierbar ist. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Die gemäß des o.g. Beschlusses geforderten Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status I und PD-L1-Status II werden trotz fehlender Effektmodifikationen dargestellt.

Konsistent zur Gesamtpopulation zeigten sich für keine der Subgruppen nach PD-L1-Status < 1 % bzw. ≥ 1 % (PD-L1-Status I) oder < 5 % bzw. ≥ 5 % (PD-L1-Status II) klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie CA209-067

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]					
Subgruppe	**Gesundheitlicher Status insgesamt**	**Physikalische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
BRAF-Status lt. CRF	0,401	0,344	0,317	0,808	0,464	0,982
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,018*	0,025*	0,014*	0,014*	0,117	0,027*
Altersgruppe I	0,078	0,974	0,951	0,039*	0,169	0,912
Altersgruppe II	0,063	0,994	0,981	0,107	0,370	0,777
Geschlecht	0,676	0,443	0,656	0,632	0,777	0,203
Ethnie I	0,271	0,685	0,949	0,838	0,815	0,148
Ethnie II	0,115	0,863	0,670	0,911	0,731	0,065
Region	0,184	0,319	0,314	0,797	0,310	0,059
ECOG Performance Status	0,654	0,938	0,909	0,012*	0,812	0,769
Hirnmetastasen	0,115	0,104	0,230	0,919	0,666	0,645
Raucher	0,195	0,161	0,030*	0,348	0,858	0,890
Serumspiegel der LDH I	0,865	0,106	0,088	0,585	0,881	0,750
Serumspiegel der LDH II	0,032*	0,029*	0,012*	0,105*	0,156	0,384

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]					
Subgruppe	**Gesundheitlicher Status insgesamt**	**Physikalische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,325	0,274	0,149	0,742	0,833	0,892
PD-L1-Status I	0,506	0,130	0,205	0,783	0,265	0,017*
PD-L1-Status II	0,299	0,075	0,099	0,349	0,169	0,004*
PD-L1-Status III	0,385	0,286	0,181	0,297	0,607	0,007*

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; LDH = Laktat-dehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[(1)]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests[(2)]**
Alle Patienten	239	70,8 (22,4)	-6,5 (1,0)	273	74,6 (19,5)	-3,2 (1,0)	-3,3 (-5,8; -0,9) 0,008	-0,23 (-0,41; -0,06)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,018*
M0/ M1a/ M1b	109	75,7 (20,9)	-7,9 (1,4)	114	76,8 (18,4)	-1,3 (1,3)	-6,6 (-10,2; -3,0) <0,001	-0,47 (-0,74; -0,21)	
M1c	130	66,7 (22,9)	-5,5 (1,4)	159	73,1 (20,1)	-4,8 (1,2)	-0,7 (-3,9; 2,6) 0,695	-0,05 (-0,28; 0,19)	
Serumspiegel der LDH II									0,032*
≤ 2 * ULN	213	72,3 (22,1)	-6,8 (1,1)	242	75,3 (19,2)	-2,6 (1,0)	-4,1 (-6,7; -1,6) 0,002	-0,29 (-0,48; -0,11)	
> 2 * ULN	26	58,3 (20,7)	-5,5 (2,9)	27	68,5 (20,8)	-10,4 (3,0)	4,8 (-3,0; 12,7) 0,225	0,33 (-0,21; 0,87)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppe M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) sowie ≤ 2 * ULN und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests[2]**
Alle Patienten	239	86,0 (19,3)	-7,1 (1,0)	272	87,7 (17,2)	-4,2 (0,9)	-2,9 (-5,1; -0,6) 0,012	-0,22 (-0,40; -0,05)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,025*
M0/ M1a/ M1b	109	88,3 (17,1)	-7,7 (1,3)	114	89,2 (15,1)	-1,9 (1,3)	-5,7 (-9,1; -2,4) <0,001	-0,45 (-0,71; -0,18)	
M1c	130	84,0 (20,9)	-6,8 (1,3)	158	86,6 (18,5)	-6,2 (1,2)	-0,6 (-3,6; 2,4) 0,689	-0,05 (-0,28; 0,18)	
Serumspiegel der LDH II									0,029*
≤ 2 * ULN	213	86,9 (18,5)	-7,2 (1,0)	241	88,6 (16,2)	-3,6 (1,0)	-3,7 (-6,0; -1,3) 0,002	-0,29 (-0,47; -0,10)	
> 2 * ULN	26	78,7 (24,2)	-7,1 (2,7)	27	79,0 (23,6)	-11,6 (2,7)	4,6 (-2,5; 11,6) 0,202	0,35 (-0,20; 0,89)	

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests(2)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Alle Subgruppen zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests[2]**
Alle Patienten	239	83,8 (24,8)	-11,2 (1,5)	272	84,4 (23,7)	-6,0 (1,4)	-5,2 (-8,6; -1,8) 0,003	-0,26 (-0,44; -0,09)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,014*
M0/ M1a/ M1b	109	88,5 (21,7)	-11,5 (2,0)	114	86,7 (23,3)	-1,5 (1,9)	-10,0 (-15,1; -4,9) <0,001	-0,51 (-0,78; -0,24)	
M1c	130	79,9 (26,6)	-11,3 (1,9)	158	82,7 (24,0)	-9,9 (1,7)	-1,4 (-6,0; 3,2) 0,556	-0,07 (-0,30; 0,16)	
Raucher									0,030*
ja	113	84,7 (24,0)	-14,0 (2,0)	115	84,3 (21,9)	-5,2 (2,0)	-8,8 (-13,9; -3,8) <0,001	-0,45 (-0,71; -0,19)	
nein	115	82,8 (25,8)	-7,8 (2,0)	144	84,5 (24,5)	-6,6 (1,8)	-1,2 (-5,9; 3,6) 0,635	-0,06 (-0,30; 0,19)	
Serumspiegel der LDH II									0,012*
≤ 2 * ULN	213	85,3 (24,0)	-11,5 (1,5)	241	85,9 (23,3)	-5,0 (1,5)	-6,5 (-10,1; -2,9) <0,001	-0,33 (-0,52; -0,15)	
> 2 * ULN	26	71,8 (28,6)	-9,8 (4,1)	27	71,0 (24,7)	-17,8 (4,1)	8,1 (-2,8; 18,9) 0,145	0,39 (-0,15; 0,94)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests(2)**

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Raucher und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Für die Subgruppe M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte sich ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ja bzw. nein (Raucher) und ≤ 2 * ULN bzw. > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/ Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests[2]**
Alle Patienten	239	75,8 (18,7)	2,3 (1,0)	273	78,8 (18,1)	4,6 (0,9)	-2,4 (-4,5; -0,2) 0,029	-0,19 (-0,37; -0,02)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,014*
M0/ M1a/ M1b	109	77,8 (18,5)	1,2 (1,3)	114	78,1 (19,6)	6,5 (1,2)	-5,3 (-8,5; -2,2) <0,001	-0,44 (-0,71; -0,18)	
M1c	130	74,2 (18,7)	3,1 (1,2)	159	79,3 (17,0)	3,1 (1,1)	0,0 (-2,8; 2,9) 0,987	0,00 (-0,23; 0,23)	
Altersgruppe I									0,039*
< 65 Jahre	138	75,9 (18,6)	2,6 (1,2)	169	78,6 (16,2)	3,2 (1,0)	-0,6 (-3,4; 2,1) 0,642	-0,05 (-0,28; 0,17)	
≥ 65 Jahre	101	75,7 (18,9)	2,0 (1,4)	104	79,2 (21,0)	7,1 (1,3)	-5,2 (-8,5; -1,8) 0,002	-0,42 (-0,70; -0,15)	
ECOG Performance Status									0,012*
0	183	77,6 (18,7)	3,1 (1,0)	211	80,3 (16,7)	4,0 (1,0)	-0,9 (-3,3; 1,5) 0,451	-0,08 (-0,27; 0,12)	
1	56	70,1 (17,5)	-0,6 (1,8)	62	73,7 (21,7)	6,8 (1,7)	-7,3 (-11,7; -2,9) 0,001	-0,59 (-0,96; -0,23)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests(2)**

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I und ECOG Performance Status lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppe 1 (ECOG Performance Status) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre (Altersgruppe I) und 0 (ECOG Performance Status) zeigten sich konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen fanden.

Fazit Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation

Für keine der Subgruppenanalysen lag eine Effektmodifikation, definiert durch einen p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05, vor.

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests[2]**
Alle Patienten	239	83,9 (22,4)	-5,4 (1,2)	273	84,4 (21,9)	-1,9 (1,2)	-3,6 (-6,4; -0,7) 0,014	-0,22 (-0,39; -0,04)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,027
M0/ M1a/ M1b	109	89,8 (17,6)	-5,7 (1,7)	114	87,3 (19,7)	1,4 (1,6)	-7,1 (-11,4; -2,9) <0,001	-0,44 (-0,71; -0,17)	
M1c	130	79,0 (24,8)	-5,4 (1,6)	159	82,3 (23,1)	-4,8 (1,4)	-0,7 (-4,5; 3,1) 0,726	-0,04 (-0,27; 0,19)	
PD-L1-Status I									0,017*
< 1 %	92	84,6 (23,2)	-4,3 (1,9)	97	82,3 (22,9)	-6,0 (1,8)	1,7 (-3,1; 6,4) 0,496	0,10 (-0,19; 0,38)	
≥ 1 %	118	83,8 (21,8)	-5,5 (1,7)	152	84,5 (22,0)	0,4 (1,5)	-5,8 (-9,8; -1,9) 0,004	-0,35 (-0,60; -0,11)	
PD-L1-Status II									0,004*
< 5 %	156	83,4 (23,0)	-4,4 (1,5)	177	83,7 (21,8)	-4,4 (1,4)	-0,1 (-3,6; 3,5) 0,976	-0,00 (-0,22; 0,21)	
≥ 5 %	54	86,4 (20,7)	-6,0 (2,3)	72	83,6 (23,8)	4,1 (2,0)	-10,1 (-15,9; -4,3) <0,001	-0,61 (-0,97; -0,25)	
PD-L1-Status III									0,007*
< 10 %	171	83,5 (23,0)	-4,6 (1,4)	196	83,3 (21,5)	-3,9 (1,3)	-0,7 (-4,1; 2,6) 0,671	-0,04 (-0,25; 0,16)	
≥ 10 %	39	86,8 (19,6)	-5,9 (2,7)	53	84,9 (25,4)	5,2 (2,3)	-11,1 (-17,9; -4,4) 0,001	-0,68 (-1,10; -0,25)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests(2)**

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, PD-L1-Status I, PD-L1-Status II und PD-L1-Status III lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen PD-L1-Status ≥ 5 % (PD-L1-Status II) und ≥ 10 % (PD-L1-Status III) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), PD-L1-Status < 1 % bzw. ≥ 1 % (PD-L1-Status I), < 5 % (PD-L1-Status II) und < 10 % (PD-L1-Status III) zeigten sich konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.1.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Studie CA209-067

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Verträglichkeit – Studie CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Verträglichkeit – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**			
Subgruppe	**Jegliches UE**	**UE Grad 3-4**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
BRAF-Status lt. CRF	0,4271	0,2175	0,1050	0,4520
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,3757	0,2415	0,2534	0,0390*
Altersgruppe I	0,9086	0,7400	0,2572	0,0027*
Altersgruppe II	0,9913	0,6613	0,5567	0,0113*
Geschlecht	0,2697	0,5878	0,1844	0,8920
Ethnie I	0,9820	0,7662	0,5584	0,9996
Ethnie II	0,5802	0,7337	0,8159	0,9763
Region	0,1583	0,6243	0,8607	0,7316
ECOG Performance Status	0,9370	0,5387	0,4381	0,3205
Hirnmetastasen	0,0183*	0,8333	0,5316	0,8083
Raucher	0,0318*	0,7996	0,6260	0,3471
Serumspiegel der LDH I	0,0194*	0,0341*	0,3473	0,1973
Serumspiegel der LDH II	0,0349*	<0,0001*	0,0378*	0,0119*
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,7952	0,0930	0,2288	0,3970
PD-L1-Status I	0,9650	0,3913	0,3680	0,6563
PD-L1-Status II	0,7351	0,2655	0,0960	0,1373
PD-L1-Status III	0,9267	0,4067	0,7706	0,2051

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[1]** **Verträglichkeit – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**			
Subgruppe	**Jegliches UE**	**UE Grad 3-4**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis (1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).				

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Jegliches UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
Jegliches UE Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)[1] p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests[3][4]**
Alle Patienten	313	311 (99,4)	0,23 (0,16; 0,26)	313	309 (98,7)	0,33 (0,26; 0,43)	1,381 (1,176; 1,622) <0,0001	
Hirnmetastasen								0,0183*
ja	10	10 (100,0)	0,26 (0,03; 0,33)	7	7 (100,0)	0,10 (0,03; 0,16)	0,277 (0,085; 0,899) 0,0266	
nein	303	301 (99,3)	0,23 (0,16; 0,26)	306	302 (98,7)	0,33 (0,26; 0,43)	1,401 (1,191; 1,649) <0,0001	
Raucher								0,0318*
ja	137	136 (99,3)	0,20 (0,13; 0,23)	132	129 (97,7)	0,36 (0,23; 0,46)	1,745 (1,350; 2,255) <0,0001	
nein	161	160 (99,4)	0,26 (0,16; 0,33)	168	167 (99,4)	0,28 (0,20; 0,39)	1,198 (0,963; 1,491) 0,1056	
Serumspiegel der LDH I								0,0194*
≤ ULN	199	199 (100,0)	0,23 (0,13; 0,30)	197	196 (99,5)	0,43 (0,26; 0,49)	1,605 (1,309; 1,969) <0,0001	
> ULN	114	112 (98,2)	0,21 (0,16; 0,26)	112	109 (97,3)	0,23 (0,13; 0,33)	1,062 (0,815; 1,385) 0,6102	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
Jegliches UE Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1) p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)(4)**
Serumspiegel der LDH II								0,0349*
≤ 2 * ULN	276	275 (99,6)	0,23 (0,16; 0,26)	272	270 (99,3)	0,36 (0,26; 0,46)	1,476 (1,242; 1,754) <0,0001	
> 2 * ULN	37	36 (97,3)	0,20 (0,10; 0,36)	37	35 (94,6)	0,20 (0,07; 0,30)	0,866 (0,539; 1,393) 0,5910	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

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

HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death Ligand 1; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
(4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Jegliches UE – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen, Raucher, Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen ja (Raucher), ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen nein (Raucher), > ULN (Serumspiegel der LDH I) und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen war die Subgruppe sehr klein (≤ 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm), sodass die Interaktion nicht adäquat interpretierbar ist. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
UE Grad 3-4 Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)[(1)] p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests[(3)(4)]**
Alle Patienten	313	253 (80,8)	2,10 (1,81; 2,53)	313	182 (58,1)	10,61 (7,82; 14,36)	2,182 (1,800; 2,646) <0,0001	
Serumspiegel der LDH I								0,0341*
≤ ULN	199	159 (79,9)	2,56 (2,07; 2,83)	197	99 (50,3)	18,27 (11,07; 30,19)	2,660 (2,064; 3,428) <0,0001	
> ULN	114	94 (82,5)	1,64 (1,35; 2,07)	112	79 (70,5)	4,76 (3,25; 8,51)	1,669 (1,234; 2,258) 0,0008	
Serumspiegel der LDH II								<0,0001*
≤ 2 * ULN	276	225 (81,5)	2,10 (1,81; 2,56)	272	149 (54,8)	14,09 (9,79; 19,81)	2,532 (2,053; 3,123) <0,0001	
> 2 * ULN	37	28 (75,7)	1,87 (1,08; 4,70)	37	29 (78,4)	2,33 (1,48; 3,42)	0,832 (0,489; 1,414) 0,4956	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

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

HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.

(2) Unstratifizierter Log-rank Test.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
(4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt UE Grad 3-4 – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen ≤ ULN bzw. > ULN (Serumspiegel der LDH I) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppe > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
SUE Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1) p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)(4)**
Alle Patienten	313	235 (75,1)	2,23 (1,87; 2,73)	313	141 (45,0)	19,81 (14,26; 26,41)	2,646 (2,143; 3,268) <0,0001	
Serumspiegel der LDH II								0,0378*
≤ 2 * ULN	276	206 (74,6)	2,43 (1,94; 2,79)	272	117 (43,0)	22,80 (17,77; 36,83)	2,890 (2,297; 3,635) <0,0001	
> 2 * ULN	37	29 (78,4)	1,77 (0,85; 2,63)	37	21 (56,8)	5,06 (1,54; 9,07)	1,561 (0,887; 2,748) 0,1190	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
SUE Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1) p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)(4)**
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende								
Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.								
HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN								
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.								
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.								
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								
(4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).								

Fazit Endpunkt SUE – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalyse nach Serumspiegel der LDH II lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppe ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte konsistent zur Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppe > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
Therapie-abbruch wegen UE Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)[1] p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests[3][4]**
Alle Patienten	313	147 (47,0)	15,18 (8,74; 34,53)	313	48 (15,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,877 (2,797; 5,372) <0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,0390*
M0/ M1a/ M1b	129	69 (53,5)	9,92 (3,68; 23,92)	130	16 (12,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,945 (3,447; 10,254) <0,0001	
M1c	184	78 (42,4)	31,47 (11,04; N.A.)	183	32 (17,5)	N.A. (34,43; N.A.)	2,870 (1,901; 4,332) <0,0001	
Altersgruppe I								0,0027*
< 65 Jahre	185	90 (48,6)	11,14 (3,61; N.A.)	196	19 (9,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,349 (3,869; 10,421) <0,0001	
≥ 65 Jahre	128	57 (44,5)	15,18 (11,04; 34,53)	117	29 (24,8)	N.A. (27,63; N.A.)	2,378 (1,518; 3,725) <0,0001	
Altersgruppe II								0,0113*
< 65 Jahre	185	90 (48,6)	11,14 (3,61; N.A.)	196	19 (9,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,349 (3,869; 10,421) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	94	42 (44,7)	15,18 (8,74; 36,37)	78	19 (24,4)	N.A. (21,65; N.A.)	2,475 (1,437; 4,265) 0,0007	
≥ 75 Jahre	34	15 (44,1)	13,11 (3,15; N.A.)	39	10 (25,6)	N.A. (26,41; N.A.)	2,149 (0,963; 4,796) 0,0557	
Serumspiegel der LDH II								0,0119*
≤ 2 * ULN	276	136 (49,3)	13,96 (5,78; 32,00)	272	38 (14,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,651 (3,244; 6,668) <0,0001	
> 2 * ULN	37	11 (29,7)	34,53 (3,61; N.A.)	37	7 (18,9)	13,24 (7,26; N.A.)	1,272 (0,487; 3,321) 0,6230	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
Therapie-abbruch wegen UE **Subgruppen**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1)** **p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)(4)**
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende								
Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.								
CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN								
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).								

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – Gesamtpopulation (Fragestellung D)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I, Altersgruppe II und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre (Altersgruppe I), < 65 Jahre bzw. ≥ 65 - < 75 Jahre (Altersgruppe II) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen ≥ 75 Jahre (Altersgruppe II) und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.2 D1: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor, Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib

Für die vom G-BA definierte Fragestellung D1 wurden keine Daten dargestellt. Es lagen keine RCT für einen direkten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da eine Vernetzung der Evidenz der Checkpoint-Inhibitoren und der BRAF/MEK-Inhibitoren über einen Brückenkomparator nicht möglich war. Beim American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 präsentierten Atkins et al. allerdings Ergebnisse eines Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib+Cobimetinib und Dabrafenib+Trametinib [13]. MAIC ist ein verbreitetes Vorgehen, um einen indirekten Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungsarmen durchzuführen, für die es weder eine direkt vergleichende RCT gibt, noch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator möglich wäre. Dieser Ansatz findet unter anderem bereits in der Bewertung von neuen Arzneimitteln durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anwendung [82]. Die Ergebnisse dieser Analyse werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (s. Abschnitt 4.4.2).

Da nach Ansicht von B-MS auch Nivolumab oder Pembrolizumab neben den vom G-BA definierten Vergleichstherapien gleichwertige geeignete ZVT-Optionen sind, wird anhand der RCT CA209-067 auch für die BRAF-V600-Teilpopulation ein Zusatznutzen anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet. Dementsprechend gelten obige Ausführungen zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu Fragestellung D (Gesamtpopulation) analog auch für Fragestellung D1 (BRAF-V600-Teilpopulation).

4.3.1.3.3 D2: Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab

4.3.1.3.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.3.1.1 Endpunkt Mortalität

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 4-99: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Als weitere Analyse wird der Verlauf des HR über die Zeit inklusive 95 %-KI und 85 %-KI bis Monat 42 grafisch dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität** ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Objektive Ansprechrate (ORR), Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen
CA209-038	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation 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. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zur Mortalität zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen für die hier untersuchte Fragestellung (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Fragestellung D2) nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt jedoch bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich somit auf die Publikation der Studienergebnisse.
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BOR = Bestes Ansprechen insgesamt (Best Overall Response); HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-treat; ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)	

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 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
CA209-038	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CA209-170	entfällt(1)					

(1) In Studie CA209-170 wurden Daten zur Mortalität zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen für die hier untersuchte Fragestellung (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Fragestellung D2) nicht vor, sodass eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt entfällt.

B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt jedoch bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich somit auf die Publikation der Studienergebnisse.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

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.

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert (siehe Tabelle 4-23). Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Nivolumab-Arm (28,2 % vs. 42,1 % in der Analyse des 48-Monats-Datenschnitts). Der Großteil der Patienten mit systemischer Folgetherapie aus dem Nivolumab-Arm erhielt als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab (70,3 % in der Analyse des 48-Monats-Datenschnitts). Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wird. Alle anderen subsequenten Therapien, außer Ipilimumab, sind zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen. Für Ipilimumab ist dies nicht der Fall. Daher ist die resultierende Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab für die Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-101: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 213[1]**		**Nivo N = 216[1]**	
	n (%)[2]		**n (%)[2]**	
	36-Monats-Datenschnitt	**48-Monats-Datenschnitt**	**36-Monats-Datenschnitt**	**48-Monats-Datenschnitt**
Patienten mit Folgetherapien[3]	85 (39,9)	88 (41,3)	110 (50,9)	115 (53,2)
Nachfolgende Radiotherapie				
• Ja	37 (17,4)	39 (18,3)	62 (28,7)	63 (29,2)
• Nein	176 (82,6)	174 (81,7)	154 (71,3)	153 (70,8)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff				
• Ja	38 (17,8)	41 (19,2)	43 (19,9)	47 (21,8)
• Nein	175 (82,2)	172 (80,8)	173 (80,1)	169 (78,2)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 213[1]**		**Nivo N = 216[1]**	
	n (%)[2]		**n (%)[2]**	
	36-Monats-Datenschnitt	**48-Monats-Datenschnitt**	**36-Monats-Datenschnitt**	**48-Monats-Datenschnitt**
Nachfolgende systemische Therapie	58 (27,2)	60 (28,2)	87 (40,3)	91 (42,1)
• Nachfolgende Immunotherapie	31 (14,6)	34 (16,0)	67 (31,0)	69 (31,9)
○ PD-1-inhibierende Antikörper	20 (9,4)	22 (10,3)	32 (14,8)	35 (16,2)
▪ Nivolumab	3 (1,4)	5 (2,3)	9 (4,2)	10 (4,6)
▪ Pembrolizumab	18 (8,5)	20 (9,4)	24 (11,1)	26 (12,0)
○ CTLA-4-inhibierende Antikörper	13 (6,1)	13 (6,1)	63 (29,2)	64 (29,6)
▪ **Ipilimumab**	**13 (6,1)**	**13 (6,1)**	**63 (29,2)**	**64 (29,6)**
○ Andere Immunotherapie	4 (1,9)	5 (2,3)	8 (3,7)	9 (4,2)
▪ adoptive Immunotherapie bzw. Spenderlymphozytentransfusion	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)
▪ Interferon	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Interferon alfa 2b	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Interleukin 10	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Interleukin 2	2 (0,9)	2 (0,9)	3 (1,4)	3 (1,4)
▪ Experimentelle Immunotherapie	k.A.	1 (0,5)	k.A.	1 (0,5)
▪ Selectikine	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ T-Zell-Infusion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
• BRAF-Inhibitor	2 (0,9)	2 (0,9)	7 (3,2)	7 (3,2)
▪ Dabrafenib	2 (0,9)	2 (0,9)	5 (2,3)	5 (2,3)
▪ Vemurafenib	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 213[1]**		**Nivo N = 216[1]**	
	n (%)[2]		**n (%)[2]**	
	36-Monats-Datenschnitt	**48-Monats-Datenschnitt**	**36-Monats-Datenschnitt**	**48-Monats-Datenschnitt**
• MEK/NRAS-Inhibitor	9 (4,2)	9 (4,2)	9 (4,2)	9 (4,2)
▪ MEK/NRAS Inhibitor Prüfpräparat	4 (1,9)	4 (1,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
▪ Trametinib	5 (2,3)	5 (2,3)	7 (3,2)	7 (3,2)
• Andere zugelassene Therapien	36 (16,9)	37 (17,4)	49 (22,7)	52 (24,1)
▪ Antineoplastika	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Avelumab	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Bevacizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Bleomycin	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)
▪ Capecitabin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Carboplatin	5 (2,3)	5 (2,3)	8 (3,7)	9 (4,2)
▪ Carmustin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Cisplatin	4 (1,9)	4 (1,9)	8 (3,7)	8 (3,7)
▪ Crizotinib	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Cyclophosphamid	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)
▪ Dacarbazin	20 (9,4)	20 (9,4)	27 (12,5)	28 (13,0)
▪ Doxorubicin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Fludarabin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Fotemustin	5 (2,3)	5 (2,3)	6 (2,8)	6 (2,8)
▪ Gemcitabin	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Imatinib	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi N = 213(1)**		**Nivo N = 216(1)**	
	n (%)(2)		**n (%)(2)**	
	36-Monats-Datenschnitt	**48-Monats-Datenschnitt**	**36-Monats-Datenschnitt**	**48-Monats-Datenschnitt**
▪ Infliximab	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Lomustin	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)
▪ Melphalan	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Paclitaxel	8 (3,8)	8 (3,8)	9 (4,2)	10 (4,6)
▪ Pazopanib	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Rituximab	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
▪ Tadalafil	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Talimogen laherparepvec	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (1,9)	5 (2,3)
▪ Temozolomid	7 (3,3)	8 (3,8)	7 (3,2)	7 (3,2)
▪ Treosulfan	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
▪ Vinblastin	1 (0,5)	1 (0,5)	5 (2,3)	5 (2,3)
▪ Vincristin	1 (0,5)	1 (0,5)	3 (1,4)	3 (1,4)
▪ Vindesin	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
• Andere Prüfpräparate	5 (2,3)	5 (2,3)	6 (2,8)	7 (3,2)
○ Antineoplastische Prüfpräparate	5 (2,3)	5 (2,3)	6 (2,8)	7 (3,2)

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4; Ipi = Ipilimumab; k.A. = keine Angaben; MEK/NRAS = mitogen-activated protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK)/Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed cell death protein 1

(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.
(3) Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung). Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Studie CA209-038

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Da die Studie CA209-038 in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt. Jedoch wird das Verzerrungspotential des Endpunktes OS als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den/die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Gesamtüberlebens der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert (siehe Tabelle 4-102). Die Folgetherapien waren in beiden Behandlungsarmen weitestgehend balanciert, sodass von keiner bedeutsamen Verzerrung durch die Folgetherapien auszugehen ist.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-102: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi**	**Nivo**
	n (%)[2]	**n (%)[2]**
Studienteil 3		
	N = 13[1]	**N = 7[1]**
Patienten mit Folgetherapien[3]	6 (46,2)	3 (42,9)
Nachfolgende Radiotherapie	2 (15,4)	1 (14,3)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	1 (7,7)	0 (0,0)
Nachfolgende systemische Therapie	5 (38,5)	3 (42,9)
• Antineoplastika	5 (38,5)	3 (42,9)
○ Ipilimumab	0 (0,0)	3 (42,9)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi**	**Nivo**
	n (%)[2]	**n (%)[2]**
○ Nivolumab	3 (23,1)	0 (0,0)
○ Paclitaxel	2 (15,4)	0 (0,0)
• Immunmodulatorische Substanzen	0 (0,0)	1 (14,3)
○ Immunmodulatorisches Prüfpräparat	0 (0,0)	1 (14,3)
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen		
	N = 3[1]	**N = 7[1]**
Patienten mit Folgetherapien[3]	0 (0,0)	3 (42,9)
Nachfolgende Radiotherapie	0 (0,0)	1 (14,3)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	0 (0,0)	1 (14,3)
Nachfolgende systemische Therapie	0 (0,0)	3 (42,9)
• Antineoplastika	0 (0,0)	3 (42,9)
○ Dasatinib	0 (0,0)	1 (14,3)
○ Ipilimumab	0 (0,0)	2 (28,6)
○ Nivolumab	0 (0,0)	1 (14,3)

Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (All-Treated-Population).

(2) Prozentangaben basierend auf der All-Treated-Population.

(3) Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten. Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

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

Studie CA209-067

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2] (85 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017										
213	104 (48,8)	109 (51,2)	39,06 (27,60; N.A.)	216	115 (53,2)	101 (46,8)	34,37 (23,46; N.A.)	0,901 (0,691; 1,176)	0,4416	4,69
48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018										
213	107 (50,2)	106 (49,8)	42,15 (27,60; N.A.)	216	121 (56,0)	95 (44,0)	33,28 (23,43; N.A.)	0,884 (0,681; 1,147) (0,730; 1,071)	0,3527	8,87

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Der formale Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab als Monotherapie war in der Studie CA209-067 nicht vorab geplant (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Auf Basis der für den Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse wurden bisher für den Vergleich vs. Nivolumab nur 69 % (36-Monats-Datenschnitt) bzw. 73 % (48-Monats-Datenschnitt) der Ereignisse erreicht. Die Power dieses in der Studie ungeplanten Vergleichs liegt bei ca. 30 %. Dies gilt noch stärker für die BRAFwt-Teilpopulation, die als Teilpopulation noch weniger Power hat und somit die Wahrscheinlichkeit noch kleiner ist, einen vorhandenen Effekt auch signifikant zeigen zu können. Um den Powerverlust der Analyse auszugleichen, wurden für die 48-Monats-Daten zusätzlich zu den 95 %-KIs auch die 85 %-KIs dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Es zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) bei Verwendung der 85 %-Konfidenzintervalle aufgrund der noch geringeren Power dieser Teilpopulation zwar noch kein statistisch signifikantes Ergebnis, aber ein deutlich positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: HR (48-Monats-Datenschnitt) = 0,884 (95 %-KI: (0,681; 1,147); 85 %-KI: (0,730; 1,071)); p = 0,3527 (Tabelle 4-103).

Es zeigte sich zum 48-Monats-Datenschnitt ein um 8,87 Monate verlängertes medianes OS im Nivolumab+Ipilimumab-Arm gegenüber der Nivolumab-Monotherapie (Tabelle 4-103), das aber in beiden Behandlungsarmen noch nicht sicher zu bestimmen ist. Dies ist auch den Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in CA209-067 zu entnehmen (Abbildung 4-51). Es ist ein deutlich positiver Effekt der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie zu erkennen.

Number of Subjects at Risk
Nivolumab + Ipilimumab
213 195 170 157 144 142 134 128 127 121 117 111 110 104 101 100 96 54 6 0
Nivolumab
216 198 179 163 155 143 132 124 121 116 113 108 103 99 95 93 90 55 12 0
Nivolumab + Ipilimumab (events : 107/213), median and 95% CI : 42.15 (27.60, N.A.)
Nivolumab (events : 121/216), median and 95% CI : 33.28 (23.43, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 95% CI: 0.88 (0.68, 1.15)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab over Nivolumab) and 85% CI: 0.88 (0.73, 1.07)
Stratified log-rank p-value: 0.3527

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2017)

Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigten sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten in CA209-067 numerische Vorteile für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab bei den 48-Monats-Überlebensraten (Tabelle 4-104). So waren diese für die BRAFwt-Teilpopulation mit 49,1 % (95 %-KI: 42,1; 55,7) in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe um 4,9 Prozentpunkte höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 44,2 % (95 % KI: 37,4; 50,7). Es zeigten sich für die Überlebensraten über die Zeit insgesamt stetig vergrößernde Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

	Nivo+Ipi **N = 213**	**Nivo** **N = 216**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**
6 Monate	81,4 (75,5; 86,1)	83,3 (77,6; 87,6)
9 Monate	75,7 (69,2; 80,9)	75,8 (69,5; 81,0)
12 Monate	69,4 (62,6; 75,2)	72,1 (65,6; 77,6)
18 Monate	64,6 (57,7; 70,6)	61,4 (54,5; 67,5)
24 Monate	61,2 (54,2; 67,4)	56,3 (49,4; 62,6)
32 Monate	54,0 (47,0; 60,5)	51,2 (44,3; 57,6)
36 Monate	53,5 (46,5; 60,0)	47,9 (41,1; 54,4)
42 Monate	50,1 (43,1; 56,7)	44,6 (37,9; 51,1)
48 Monate	49,1 (42,1; 55,7)	44,2 (37,4; 50,7)

Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern.

In einer weiteren Analyse der HR über die Zeit bis Monat 42 zeigte sich folgendes Bild (Abbildung 4-52): Für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) war, konsistent zur Gesamtpopulation (Fragestellung D), das HR ab Monat acht kleiner als 1 und damit zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab, danach war das HR dauerhaft < 1. Da die Analyse das HR pro Zeiteinheit berechnet, ist sie insbesondere beim Auftreten von Ereignissen und Zensierungen sehr sensitiv. Die Anzahl neu aufgetretener Todesereignisse pro Monat war

in beiden Armen sehr klein, sodass einzelne Zensierungen und Ereignisse Schwankungen des HR ausmachen können, was sich auch in den breiten Konfidenzgrenzen zum Ende der Beobachtungszeit wiederspiegelt. Die Ergebnisse zum Ende der Beobachtungszeit sind durch die Zensierungen und wenigen neuen Ereignisse mit Unsicherheit behaftet, die Schwankungen des HR sind vermutlich darauf zurückzuführen. Die obere Grenze des 85 %-KI lag nach ca. 17 Monaten erstmalig unter 1, überschreitet aber im späteren Zeitverlauf diese Grenze wieder aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen pro Zeitpunkt (Abbildung 4-53).

Sowohl die Überlebensraten als auch die HR über die Zeit untermauern den Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab beim Gesamtüberleben und insbesondere beim Langzeitüberleben zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.

Abbildung 4-52: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

Abbildung 4-53: Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben (OS) über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – 85 %-Konfidenzintervalle (48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018)

Zusatzanalysen CA209-067

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-105: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Nivo+Ipi				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017										
213	122 (57,3)	91 (42,7)	11,17 (8,34; 20,04)	216	132 (61,1)	84 (38,9)	7,89 (4,21; 14,29)	0,861 (0,672; 1,103)	0,2428	3,28

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für das Progressionsfreie Überleben zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) ein positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 0,86 (95 %-KI: 0,67; 1,10), p = 0,2428 (Tabelle 4-105). Die fehlende Signifikanz im Vergleich zur Gesamtpopulation (Fragestellung D) kann auf die geringere Patientenanzahl in der Teilpopulation und die folglich breiteren Konfidenzintervalle zurückzuführen sein.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die BRAFwt-Teilpopulation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe 11,17 Monate (95 %-KI: 8,34; 20,04) und in der Nivolumab-Gruppe 7,89 Monate (95 %-KI: 4,21; 14,29). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe wiesen daher im Median einen numerischen progressionsfreien Überlebensvorteil von 3,28 Monaten gegenüber den Patienten in der Nivolumab-Gruppe auf, wie aus der Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens in CA209-067 zu entnehmen ist (Abbildung 4-54).

Die Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben bestätigen somit den positiven Trend der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab. Zudem sind die deutlichen Vorteile beim Progressionsfreien Überleben und dem objektiven Ansprechen (siehe Zusatzanalyse 2 (Tabelle 4-106, Tabelle 4-107)) insbesondere bei noch unreifen Ergebnissen zum Gesamtüberleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten von großer Bedeutung.

Abbildung 4-54: Zusatzanalyse 1: Kaplan-Meier-Kurve des Progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (ORR), Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen

Auch die Zusatzanalysen zum Ansprechen untermauern den positiven Trend beim Gesamtüberleben zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: Für die Prüfarzt-bestätigte Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) zeigte sich in CA209-067 (36-Monats-Datenschnitt) für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) ein positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: RR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 1,15 (95 %-KI: 0,96; 1,38). Die fehlende Signifikanz im Vergleich zur Gesamtpopulation (Fragestellung D) kann auf die geringere Patientenanzahl in der Teilpopulation und die folglich breiteren Konfidenzintervalle zurückzuführen sein. Während sich bei 115 der 213 Nivolumab+Ipilimumab-Patienten (54,0 % (95 %-KI: 47,0; 60,8)) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 101 der 216 Nivolumab-Patienten der Fall (46,8 % (95 %-KI: 40,0; 53,6)) (Tabelle 4-106, Tabelle 4-107).

Für die BRAFwt-Teilpopulation war die ARR vorteilhaft für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. So betrug die ARR durch die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab 0,07 (95 %-KI: -0,02; 0,16). Dies beinhaltet 17,8 % vs. 18,1 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 36,2 % vs. 28,7 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab, respektive (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-106: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Nivo+Ipi		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
N	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ansprechen n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017							
213	115 (54,0)	216	101 (46,8)	1,35 (0,91; 2,00)	1,15 (0,96; 1,38) 0,87 (0,72; 1,04)	0,07 (-0,02; 0,16)	0,1293

ARR = absolute Risikoreduktion; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Tabelle 4-107: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

	Nivo+Ipi N = 213	**Nivo N = 216**
	n (%)	**n (%)**
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017		
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[1]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	38 (17,8)	39 (18,1)
Partielles Ansprechen (PR)	77 (36,2)	62 (28,7)
Stabile Erkrankung (SD)	27 (12,7)	18 (8,3)
Progression (PD)	53 (24,9)	81 (37,5)
Nicht bestimmbar	18 (8,5)	16 (7,4)
Objektive Ansprechrate (ORR)[2]:	115 (54,0)	101 (46,8)
(95 %-KI)[3]	(47,0; 60,8)	(40,0; 53,6)
Differenz der ORR[4]:	7,1	
(95 %-KI)[3]	(-2,0; 16,3)	
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)[1]:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	58 (27,2)	48 (22,2)
Innerhalb der ersten 6 Monate	101 (47,4)	91 (42,1)
Innerhalb der ersten 12 Monate	111 (52,1)	98 (45,4)
Gesamt	115 (54,0)	101 (46,8)

	Nivo+Ipi **N = 213**	**Nivo** **N = 216**
	n (%)	**n (%)**
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)(5):	73/115 (63,5)	67/101 (66,3)

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Lt. RECIST Version 1.1.

(2) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).

(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

(4) Berechnung mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein positiver Wert bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

CA209-038

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Nivo+Ipi				Nivo				Nivo+Ipi vs. Nivo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
Studienteil 3										
13	5 (38,5)	8 (61,5)	N.A. (15,90; N.A.)	7	3 (42,9)	4 (57,1)	22,67 (2,53; N.A.)	0,711 (0,170; 2,980)	0,6393	N.A.
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen										
3	0 (0,0)	3 (100,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	7	3 (42,9)	4 (57,1)	N.A. (2,17; N.A.)	N.M.E.	0,1838	N.A.
Studienteil 3 und 4 gepoolt										
16	5 (31,3)	11 (68,8)	N.A. (18,69; N.A.)	14	6 (42,9)	8 (57,1)	22,67 (6,01; N.A.)	0,534 (0,163; 1,757)	0,2945	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Unstratifiziertes Cox-Modell.
(3) Unstratifizierter Log-rank Test.

Die Power der Studie CA209-038 für die Aufdeckung von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab als Monotherapie ist aufgrund der geringen Patientenzahl sehr gering und reicht dementsprechend nicht aus, um die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab statistisch signifikant zeigen zu können.

Dies spiegelt sich in den breiten Konfidenzintervallen für das HR wieder. In der Meta-Analyse der Gesamtpopulation zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienteilen, für die BRAFwt-Teilpopulation war diese aufgrund des nicht schätzbaren HR im Studienteil 4 nicht durchführbar. Die Populationen sind, bis auf das Vorliegen asymptomatischer Hirnmetastasen, homogen. Der Einschluss von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen war auch in der Studie CA209-067 gestattet, sodass beide Studien gepoolt betrachtet werden (Abbildung 4-13). Die gepoolten Analysen bestätigen die Ergebnisse der Studie CA209-067: BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2): HR = 0,53 (95 %-KI: 0,16; 1,76) (Tabelle 4-108).

Das mediane Gesamtüberleben ist im Nivolumab+Ipilimumab-Arm noch nicht erreicht und im Nivolumab-Arm noch nicht sicher schätzbar (Tabelle 4-108). Dies ist auch den Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens zu entnehmen, die analog zu CA209-067 einen deutlich positiven Effekt der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie zeigen (Abbildung 4-57).

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse den Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab beim Gesamtüberleben für die BRAFwt-Teilpopulation aus Studie CA209-067.

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 4: Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3 und 4 gepoolt

Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigten sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten in CA209-038 konsistent zur Gesamtpopulation numerische Vorteile für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab während der ersten 12 Monate (Tabelle 4-109). So waren die 12-Monats-Überlebensraten für die BRAFwt-Teilpopulation des Studienteils 3 bzw. Studienteils 4 mit 92,3 % (95 %-KI: 56,6; 98,9) bzw. 100,0 % (95 %-KI: 100,0; 100,0) in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe um 9,0 bzw. 31,4 Prozentpunkte höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 83,3 % (95 %-KI: 27,3; 97,5) bzw. 68,6 % (95 %-KI: 21,3; 91,2). In der gepoolten Analyse der Studienteile 3 und 4 waren die 12-Monats-Überlebensraten wie folgt und zeigen einen numerischen Vorteil von 17,6 % für Nivolumab+Ipilimumab: 93,8 % (95 %-KI: 63,2; 99,1) vs. 76,2 % (95 %-KI: 42,7; 91,7) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm vs. Nivolumab-Arm.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % (95 %-KI)[1]**	**Überlebensrate in % (95 %-KI)[1]**
Studienteil 3		
	Nivo+Ipi **N = 13**	**Nivo** **N = 7**
3 Monate	100,0 (100,0; 100,0)	83,3 (27,3; 97,5)
6 Monate	100,0 (100,0; 100,0)	83,3 (27,3; 97,5)
9 Monate	92,3 (56,6; 98,9)	83,3 (27,3; 97,5)
12 Monate	92,3 (56,6; 98,9)	83,3 (27,3; 97,5)
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen		
	Nivo+Ipi **N = 3**	**Nivo** **N = 7**
3 Monate	100,0 (100,0; 100,0)	85,7 (33,4; 97,9)
6 Monate	100,0 (100,0; 100,0)	85,7 (33,4; 97,9)
9 Monate	100,0 (100,0; 100,0)	68,6 (21,3; 91,2)
12 Monate	100,0 (100,0; 100,0)	68,6 (21,3; 91,2)

Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**	**Überlebensrate in % (95 %-KI)(1)**
Studienteil 3 und 4 gepoolt		
	Nivo+Ipi **N = 16**	**Nivo** **N = 14**
3 Monate	100,0 (100,0; 100,0)	84,6 (51,2; 95,9)
6 Monate	100,0 (100,0; 100,0)	84,6 (51,2; 95,9)
9 Monate	93,8 (63,2; 99,1)	76,2 (42,7; 91,7)
12 Monate	93,8 (63,2; 99,1)	76,2 (42,7; 91,7)

Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo = Nivolumab

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern mit korrespondierendem 95 %-KI mittels log-log-Transformation berechnet.

Studie CA209-170

Aus den vorliegenden Publikationen sind für die hier untersuchte Fragestellung (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-wildtyp-Tumoren) keine Analysen zu identifizieren. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt jedoch bei der akademischen Studiengruppe und es liegt kein Zugang zu patientenindividuellen Daten vor. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich somit auf die Publikation der Studienergebnisse.

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.

Es liegen Ergebnisse aus zwei Studien vor (RCT CA209-067 und RCT CA209-038).

Die Studien CA209-067 und CA209-038 eignen sich für eine Zusammenfassung der Ergebnisse in Meta-Analysen. Die Patientenpopulationen sind homogen und unterscheiden sich nur durch die Anteile an Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen. Da

die Einschlusskriterien der Studie CA209-067 einen Einschluss solcher Patienten eindeutig zuließen, wurde die Meta-Analyse der Studien CA209-067 und CA209-038 für die Ableitung des Zusatznutzens durchgeführt. In der Meta-Analyse der beiden Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 zeigt sich für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienteilen (p = 0,29), sodass beide Studien gepoolt betrachtet werden (Abbildung 4-13). Für die BRAFwt-Teilpopulation war keine Meta-Analyse der Studienteile 3 und 4 berechenbar, da im Studienteil 4 im Nivolumab+Ipilimumab-Arm bislang kein Ereignis eingetreten ist und somit kein HR schätzbar war. Somit wird auch hier die gepoolte Analyse in der Meta-Analyse herangezogen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien jeweils in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Da die Studienergebnisse der Einzelstudien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, sind auch die Ergebnisse der Meta-Analyse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2 – 95 %-KI für Meta-Analyse

Abbildung 4-59: Meta-Analyse für Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2 – 85 %-KI für Meta-Analyse

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich keine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien CA209-067 und CA209-038 (p = 0,41), sodass die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden können. Das HR lag in der Meta-Analyse für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) bei 0,864 (95 %-KI: (0,670; 1,114); 85 %-KI: (0,716; 1,042)) und zeigte einen deutlichen Vorteil von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab.

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.

4.3.1.3.3.1.2 Endpunkt Morbidität – krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung von Symptomen anhand des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden: • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Schmerz (Frage 9 und 12) • Dyspnoe (Frage 8) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28) Die Erhebung der Symptome unter der Therapie erfolgte zu definierten Zeitpunkten: • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). 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. Ein Fragebogen wird dann als “erhalten” eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Die Analysen wurden ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. **Sensitivitätsanalysen** • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten (validierte MID). • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten (validierte MID). Die Analyse berücksichtigt alle Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert.
CA209-038	In Studie CA209-038 wurden keine Daten zu krankheitsbedingten Symptomen gemäß EORCT QLQ-C30 erhoben, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zu krankheitsbedingten Symptomen gemäß EORCT QLQ-C30 zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz	

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 4-111: Bewertung des Verzerrungspotentials für Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA209-038	entfällt					
CA209-170	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es aber keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und der besonderen Therapiesituation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit einer Gabe von vier Dosen Kombinationstherapie und einer anschließenden Erhaltungstherapie von Nivolumab alleine wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die komplette Beobachtungszeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie CA209-067

Tabelle 4-112: Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 1 (Baseline)	213	193 (90,6)	216	204 (94,4)
Woche 5	197	138 (70,1)	208	174 (83,7)
Woche 7	185	130 (70,3)	201	175 (87,1)
Woche 11	153	80 (52,3)	186	146 (78,5)
Woche 13	136	74 (54,4)	173	141 (81,5)
Woche 17	108	58 (53,7)	156	113 (72,4)
Woche 19	101	62 (61,4)	143	119 (83,2)
Woche 23	87	57 (65,5)	130	97 (74,6)
Woche 25	81	62 (76,5)	127	105 (82,7)
Woche 31	78	59 (75,6)	113	83 (73,5)
Woche 37	74	59 (79,7)	108	82 (75,9)
Woche 43	70	47 (67,1)	103	74 (71,8)
Woche 49	63	45 (71,4)	100	68 (68,0)
Woche 55	61	42 (68,9)	92	61 (66,3)
Woche 61	59	39 (66,1)	87	63 (72,4)
Woche 67	57	37 (64,9)	82	54 (65,9)
Woche 73	50	29 (58,0)	78	52 (66,7)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Woche 79	48	31 (64,6)	75	54 (72,0)
Woche 85	46	28 (60,9)	72	52 (72,2)
Woche 91	45	32 (71,1)	70	47 (67,1)
Woche 97	44	28 (63,6)	70	47 (67,1)
Woche 103	39	27 (69,2)	67	43 (64,2)
Woche 109	34	23 (67,6)	60	32 (53,3)
Woche 115	32	20 (62,5)	55	34 (61,8)
Woche 121	30	24 (80,0)	51	35 (68,6)
Woche 127	28	22 (78,6)	50	37 (74,0)
Woche 133	28	19 (67,9)	50	30 (60,0)
Woche 139	27	19 (70,4)	48	28 (58,3)
Woche 145	24	17 (70,8)	47	31 (66,0)
Woche 151	24	16 (66,7)	44	30 (68,2)
Woche 157	22	13 (59,1)	42	19 (45,2)
Woche 163	18	7 (38,9)	38	15 (39,5)
Woche 169	14	5 (35,7)	33	10 (30,3)
Woche 175	6	4 (66,7)	19	3 (15,8)
Woche 181	3	1 (33,3)	10	1 (10,0)
Woche 187	3	1 (33,3)	3	1 (33,3)
Woche 193	2	2 (100,0)	2	2 (100,0)

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Follow-Up 1	91	91 (100,0)	94	94 (100,0)
Follow-Up 2	92	92 (100,0)	66	66 (100,0)
Survival Follow-Up 1	53	0 (0,0)	26	1 (3,8)
Survival Follow-Up 2	38	0 (0,0)	20	0 (0,0)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zu 12 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 169 über 70 % und unter Nivolumab zu 16 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 181 (Tabelle 4-112).

Nach den angegebenen Zeitpunkten in Wochen war die Anzahl der Patienten unter der Therapie in den Behandlungsgruppen jeweils ≤ 10.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
	N	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[(1)]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
Fatigue	161	24,9 (22,2)	11,4 (1,6)	189	22,7 (21,4)	5,4 (1,4)	6,0 (2,4; 9,6) 0,001	0,35 (0,13; 0,56)
Übelkeit und Erbrechen	161	4,0 (9,8)	1,9 (0,6)	189	4,7 (11,5)	-1,5 (0,5)	3,4 (2,0; 4,8) <0,001	0,51 (0,30; 0,72)
Schmerz	161	20,8 (24,9)	3,3 (1,6)	190	18,4 (23,3)	1,3 (1,5)	1,9 (-1,8; 5,6) 0,305	0,11 (-0,10; 0,32)
Dyspnoe	161	13,5 (22,8)	6,8 (1,3)	189	13,8 (23,3)	2,0 (1,2)	4,8 (1,7; 7,9) 0,002	0,33 (0,11; 0,54)
Schlaflosigkeit	161	23,8 (24,6)	-1,0 (1,5)	189	22,2 (23,8)	-3,6 (1,3)	2,5 (-1,0: 6,1) 0,164	0,15 (-0,06; 0,36)
Appetitminderung	161	13,7 (23,1)	7,4 (1,6)	189	10,6 (21,6)	-0,0 (1,4)	7,4 (3,5; 11,3) <0,001	0,40 (0,19; 0,61)
Obstipation	161	10,4 (19,8)	2,3 (1,3)	190	9,5 (20,9)	-0,3 (1,2)	2,6 (-0,3; 5,6) 0,080	0,19 (-0,02; 0,40)
Diarrhoe	161	5,4 (14,9)	4,1 (0,9)	189	3,9 (10,7)	-1,2 (0,8)	5,2 (3,1; 7,4) <0,001	0,51 (0,30; 0,72)
finanzielle Schwierigkeiten	161	13,5 (23,1)	2,8 (1,4)	190	11,8 (23,2)	0,6 (1,3)	2,2 (-0,9; 5,3) 0,162	0,15 (-0,06; 0,36)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigten sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitminderung und Diarrhoe statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-113). Bei den übrigen Symptomskalen (Schmerz, Schlaflosigkeit, Obstipation, finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab als Monotherapie.

Von diesen statistisch signifikanten Unterschieden war jedoch für die BRAFwt-Teilpopulation nur für zwei der neun Symptomskalen der Unterschied klinisch relevant, da die untere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils oberhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von 0,2 lag:

- Diarrhoe:
  mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 5,2 (95 %-KI: 3,1; 7,4); $p < 0,001$
  Hedges‘ g = 0,51 (95 %-KI: 0,30; 0,72)

- Übelkeit und Erbrechen:
  mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 3,4 (95 %-KI: 2,0; 4,8); $p < 0,001$
  Hedges‘ g = 0,51 (95 %-KI: 0,30; 0,72)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist eine Beherrschung dieser UE in der klinischen Praxis durchaus möglich. Zudem wird für die BRAFwt-Teilpopulation der klinisch relevante Unterschied für Diarrhoe in den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz nicht bestätigt (Tabelle 4-114, Tabelle 4-115, Abbildung 4-67).

Für alle übrigen Symptomskalen waren die Ergebnisse nicht klinisch relevant. Somit liegt insgesamt kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei den für die Morbidität relevanten Symptomskalen vor.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-114: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
Fatigue	213	134 (62,9)	216	156 (72,2)	0,65 (0,43; 0,98)	0,75 (0,57; 0,99) 1,34 (1,01; 1,76)	-0,09 (-0,18; 0)	0,0389
Übelkeit und Erbrechen	213	92 (43,2)	216	81 (37,5)	1,26 (0,86; 1,84)	1,1 (0,94; 1,29) 0,91 (0,78; 1,06)	0,06 (-0,04; 0,15)	0,2268
Schmerz	213	111 (52,1)	216	124 (57,4)	0,81 (0,55; 1,18)	0,89 (0,72; 1,1) 1,12 (0,91; 1,38)	-0,05 (-0,15; 0,04)	0,2733
Dyspnoe	213	89 (41,8)	216	82 (38,0)	1,17 (0,8; 1,73)	1,07 (0,91; 1,24) 0,94 (0,81; 1,09)	0,04 (-0,05; 0,13)	0,4177
Schlaflosigkeit	213	95 (44,6)	216	95 (44,0)	1,02 (0,7; 1,5)	1,01 (0,85; 1,2) 0,99 (0,84; 1,17)	0,01 (-0,09; 0,1)	0,8989
Appetit-minderung	213	103 (48,4)	216	91 (42,1)	1,29 (0,88; 1,88)	1,12 (0,94; 1,33) 0,89 (0,75; 1,06)	0,06 (-0,03; 0,16)	0,1938
Obstipation	213	71 (33,3)	216	70 (32,4)	1,04 (0,7; 1,56)	1,01 (0,89; 1,16) 0,99 (0,86; 1,13)	0,01 (-0,08; 0,1)	0,8341
Diarrhoe	213	78 (36,6)	216	65 (30,1)	1,34 (0,9; 2,02)	1,1 (0,96; 1,26) 0,91 (0,79; 1,04)	0,07 (-0,02; 0,15)	0,1518
finanzielle Schwierigkeiten	213	71 (33.3%)	216	56 (25.9%)	1,43 (0,94; 2,17)	1,11 (0,98; 1,26) 0,9 (0,8; 1,02)	0,07 (-0,01; 0,16)	0,0948

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**

ARR = absolute Risikoreduktion; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) nur für die Symptomskala Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-114).

Für die Symptomskalen Diarrhoe und Übelkeit und Erbrechen zeigten sich für die BRAFwt-Teilpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und bestätigten somit nicht die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-114).

Für alle übrigen Symptomskalen bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-115: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Fatigue	213	85 (39,9)	128 (60,1)	25,7 (18,3; N.A.)	216	101 (46,8)	115 (53,2)	23,8 (11,2; 36,7)	1,02 (0,77; 1,37)	0,880	1,9
Übelkeit und Erbrechen	213	34 (16,0)	179 (84,0)	44,2 (44,2 (N.A.)	216	33 (15,3)	183 (84,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,15 (0,71; 1,86)	0,561	N.A.
Schmerz	213	68 (31,9)	145 (68,1)	39,5 (27,1; N.A.)	216	64 (29,6)	152 (70,4)	38,7 (35,6; N.A.)	1,30 (0,92; 1,83)	0,137	0,8
Dyspnoe	213	51 (23,9)	162 (76,1)	40,4 (38,3; N.A.)	216	40 (18,5)	176 (81,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,44 (0,95; 2,18)	0,084	N.A.
Schlaflosigkeit	213	40 (18,8)	173 (81,2)	N.A. (40,6; N.A.)	216	46 (21,3)	170 (78,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,04 (0,68; 1,58)	0,872	N.A.
Appetit-minderung	213	45 (21,1)	168 (78,9)	44,2 (40,6; N.A.)	216	47 (21,8)	169 (78,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,06 (0,70; 1,60)	0,780	N.A.
Obstipation	213	34 (16,0)	179 (84,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	216	21 (9,7)	195 (90,3)	45,1 (N.A.; N.A.)	1,82 (1,06; 3,14)	0,031	N.A.
Diarrhoe	213	27 (12,7)	186 (87,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	216	20 (9,3)	196 (90,7)	45,1 (N.A.; N.A.)	1,54 (0,86; 2,75)	0,144	N.A.
finanzielle Schwierigkeiten	213	42 (19,7)	171 (80,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	216	30 (13,9)	186 (86,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,61 (1,01; 2,57)	0,047	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz hinzugezogen. Eine bestätigte Verschlechterung liegt dann vor, wenn die um die klinisch relevante MID bestimmte Verschlechterung anhält oder wenn keine weiteren Daten nach Verschlechterung vorliegen. Die Patienten, deren Symptome sich wieder verbessern, sodass keine klinisch relevante Verschlechterung mehr vorliegt, werden zensiert. Diese Analyse der bestätigten Verschlechterung ist bei langer Beobachtungsdauer und insbesondere hier, in der speziellen Situation des Wechsels einer Kombinationstherapie von Nivolumab+Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab alleine, eine sinnvolle, zusätzliche Art der Auswertung, um die Effekte der Therapie auf die Morbidität und Lebensqualität über den gesamten Behandlungszeitraum abschätzen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse 2 der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) nur für die Symptomskalen Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-115, Abbildung 4-66, Abbildung 4-68).

Für die Symptomskalen Diarrhoe und Übelkeit und Erbrechen zeigten sich für die BRAFwt-Teilpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab und bestätigten somit nicht die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-115, Abbildung 4-61, Abbildung 4-67).

Für alle übrigen Symptomskalen bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Abbildung 4-60: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-61: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-62: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-63: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-64: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-65: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-66: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-67: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-68: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

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.

Es liegen nur Daten einer Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-69: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

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

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung des Gesundheitszustands anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (**EQ-5D)**-Fragebogens mit folgendem Summen-Score: • EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Die Änderung des EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. **Sensitivitätsanalysen** • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-VAS um mindestens 7 mm bzw. 10 mm (unterer bzw. oberer Grenzwert der validierten MID). • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-VAS um mindestens 7 mm bzw. 10 mm (unterer bzw. oberer Grenzwert der validierten MID). Die Analyse berücksichtigt alle Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert. • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des visuellen Analogskalenwertes mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.

Studie	Operationalisierung
CA209-038	In Studie CA209-038 wurden keine Daten zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS erhoben, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = Visueller Analogskalenwert	

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 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA209-038	entfällt					
CA209-170	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und der besonderen Therapiesituation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit einer Gabe von vier Dosen Kombinationstherapie und einer anschließenden Erhaltungstherapie von Nivolumab alleine wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die komplette Beobachtungszeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie CA209-067

Tabelle 4-118: Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D1)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/ Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/ Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt* n (%)**
Woche 1 (Baseline)	213	193 (90,6)	216	203 (94,0)
Woche 5	197	137 (69,5)	208	172 (82,7)
Woche 7	185	129 (69,7)	201	175 (87,1)
Woche 11	153	80 (52,3)	186	146 (78,5)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/ Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/ Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Woche 13	136	74 (54,4)	173	141 (81,5)
Woche 17	108	58 (53,7)	156	113 (72,4)
Woche 19	101	62 (61,4)	143	118 (82,5)
Woche 23	87	57 (65,5)	130	97 (74,6)
Woche 25	81	62 (76,5)	127	105 (82,7)
Woche 31	78	59 (75,6)	113	83 (73,5)
Woche 37	74	58 (78,4)	108	82 (75,9)
Woche 43	70	47 (67,1)	103	73 (70,9)
Woche 49	63	45 (71,4)	100	68 (68,0)
Woche 55	61	42 (68,9)	92	61 (66,3)
Woche 61	59	39 (66,1)	87	63 (72,4)
Woche 67	57	37 (64,9)	82	54 (65,9)
Woche 73	50	29 (58,0)	78	52 (66,7)
Woche 79	48	31 (64,6)	75	54 (72,0)
Woche 85	46	28 (60,9)	72	52 (72,2)
Woche 91	45	32 (71,1)	70	47 (67,1)
Woche 97	44	28 (63,6)	70	47 (67,1)
Woche 103	39	27 (69,2)	67	43 (64,2)
Woche 109	34	23 (67,6)	60	32 (53,3)
Woche 115	32	20 (62,5)	55	34 (61,8)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/ Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/ Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Woche 121	30	24 (80,0)	51	35 (68,6)
Woche 127	28	22 (78,6)	50	37 (74,0)
Woche 133	28	18 (64,3)	50	30 (60,0)
Woche 139	27	19 (70,4)	48	28 (58,3)
Woche 145	24	17 (70,8)	47	31 (66,0)
Woche 151	24	16 (66,7)	44	30 (68,2)
Woche 157	22	13 (59,1)	42	19 (45,2)
Woche 163	18	7 (38,9)	38	15 (39,5)
Woche 169	14	5 (35,7)	33	10 (30,3)
Woche 175	6	4 (66,7)	19	3 (15,8)
Woche 181	3	1 (33,3)	10	1 (10,0)
Woche 187	3	1 (33,3)	3	1 (33,3)
Woche 193	2	2 (100,0)	2	2 (100,0)
Follow-Up 1	91	91 (100,0)	94	94 (100,0)
Follow-Up 2	92	92 (100,0)	66	66 (100,0)
Survival Follow-Up 1	53	51 (69,2)	26	26 (100,0)
Survival Follow-Up 2	38	38 (100,0)	20	19 (95,0)
Survival Follow-Up 3	40	40 (100,0)	22	21 (95,5)
Survival Follow-Up 4	39	39 (100,0)	18	17 (94,4)
Survival Follow-Up 6	26	25 (96,2)	13	13 (100,0)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**		**Nivo**	
	Anzahl der Patienten unter Nivo+Ipi zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	**Anzahl/ Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Nivo zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl/ Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt*** **n (%)**
Survival Follow-Up 8	23	23 (100,0)	11	10 (90,9)
Survival Follow-Up 10	17	16 (94,1)	2	2 (100,0)
Survival Follow-Up 12	11	11 (100,0)	0	0 (0,0)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) lag der Anteil der ausgefüllten Fragebögen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zu 10 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 169 über 70 % und unter Nivolumab zu 16 einzelnen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 181 (Tabelle 4-118).

Nach den angegebenen Zeitpunkten in Wochen war die Anzahl der Patienten unter der Therapie in den Behandlungsgruppen jeweils ≤ 10.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

EQ-5D	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[(1)]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)	161	73,2 (19,7)	-4,6 (1,2)	189	75,1 (18,9)	-0,8 (1,1)	-3,7 (-6,6; -0,8) 0,012	-0,27 (-0,48; -0,06)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) mit dem MMRM ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-119).

Dieser Unterschied war jedoch nicht klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges' g von -0,2 lag.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-120: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

EQ-5D 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte)	213	133 (62,4)	216	129 (59,7)	1,12 (0,76; 1,65)	1,07 (0,85; 1,36) 0,93 (0,74; 1,18)	0,03 (-0,07; 0,12)	0,5651
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte)	213	125 (58,7)	216	118 (54,6)	1,18 (0,8; 1,72)	1,1 (0,88; 1,36) 0,91 (0,73; 1,13)	0,04 (-0,05; 0,13)	0,4005

ARR = absolute Risikoreduktion; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für BRAF-Status, PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Nivolumab-Monotherapie (Tabelle 4-120). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-121: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2018**	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
BRAFwt-Teilpopulation											
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 7 Punkte)	213	79 (37,1)	134 (62,9)	35,9 (22,6; N.A.)	216	79 (36,6)	137 (63,4)	38,7 (30,6; N.A.)	1,20 (0,88; 1,65)	0,254	-2,8
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) (MID 10 Punkte)	213	76 (35,7)	137 (64,3)	35,9 (27,1; 45,3)	216	72 (33,3)	144 (66,7)	41,4 (31,3; N.A.)	1,21 (0,87; 1,68)	0,254	-5,5

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz hinzugezogen. Eine bestätigte Verschlechterung liegt dann vor, wenn die um die klinisch relevante MID bestimmte Verschlechterung anhält oder wenn keine weiteren Daten nach Verschlechterung vorliegen. Die Patienten, die sich wieder verbessern und somit keine klinisch relevante Verschlechterung mehr haben, werden zensiert. Die Analyse der bestätigten Verschlechterung ist bei langer Beobachtungsdauer und insbesondere hier, in der speziellen Situation des Wechsels einer Kombinationstherapie von Nivolumab+Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab alleine, eine sinnvolle, zusätzliche Art der Auswertung, um die Effekte der Therapie über den gesamten Behandlungszeitraum abschätzen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse 2 der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie Nivolumab (Tabelle 4-121, Abbildung 4-70, Abbildung 4-71).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Abbildung 4-70: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MID 7 Punkte) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-71: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MID 10 Punkte) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Week	5	7	11	13	17	19	23	25	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91
N+I	122	118	72	69	54	57	53	59	56	53	43	41	39	37	35	28	30	28	32
Niv	162	165	139	137	110	115	93	102	83	82	72	68	61	63	54	52	53	52	47

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) bis Woche 95; Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 193): siehe nächste Seite

Week	97	103	109	115	121	127	133	139	145	151	157	163	169	175	181	187	193
N+I	28	27	23	20	24	22	18	19	17	16	13	7	5	4	1	1	2
Niv	47	43	32	34	35	37	30	28	31	30	19	15	10	3	1	1	2

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) Woche 95 bis 193; Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 4-72: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-72). Für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-VAS in CA209-067 relativ stabil über die Zeit. Es zeigte sich sowohl in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe als auch in der Nivolumab-Gruppe über einen langen Zeitraum jeweils keine Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS. Für die BRAFwt-Teilpopulation war ab Woche 175 die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und ab Woche 187 im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

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.

Es liegen nur Daten einer Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-73: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.3.1.4 Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des **EORTC QLQ-C30**-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtig, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden: • Physikalische Funktion (Fragen 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des gesundheitlichen Status insgesamt (Frage 29 und 30) Die Erhebung der Lebensqualität unter der Therapie erfolgte zu definierten Zeitpunkten: • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). 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. Ein Fragebogen wird dann als “erhalten” eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist. Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’ g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalysen • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Einheiten (validierte MID). • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome um mindestens 10 Einheiten (validierte MID). Die Analyse berücksichtigt alle Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert. • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des gesundheitlichen Status insgesamt mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.
CA209-038	In Studie CA209-038 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORCT QLQ-C30 erhoben, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORCT QLQ-C30 zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz	

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 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA209-038	entfällt					
CA209-170	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und der besonderen Therapiesituation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit einer Gabe von vier Dosen Kombinationstherapie und einer anschließenden Erhaltungstherapie von Nivolumab alleine wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die komplette Beobachtungszeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie CA209-067

Die Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sind in Tabelle 4-112 beschrieben.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
	N	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[(1)]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
Gesundheitlicher Status insgesamt	161	69,5 (22,5)	-7,7 (1,3)	190	75,1 (19,2)	-3,5 (1,1)	-4,2 (-7,3; -1,2) 0,006	-0,29 (-0,50; -0,08)
Physikalische Funktion	161	83,8 (20,6)	-7,9 (1,2)	189	86,8 (18,6)	-4,0 (1,2)	-3,9 (-6,7; -1,1) 0,007	-0,29 (-0,50; -0,08)
Rollenfunktion	161	83,2 (24,9)	-13,3 (1,8)	189	83,9 (24,0)	-6,5 (1,7)	-6,8 (-10,9; -2,6) 0,002	-0,34 (-0,55; -0,13)
Emotionale Funktion	161	74,6 (19,1)	1,7 (1,2)	190	79,4 (18,1)	4,7 (1,1)	-3,0 (-5,7; -0,3) 0,029	-0,23 (-0,44; -0,02)
Kognitive Funktion	161	89,4 (15,2)	-5,3 (1,1)	190	91,6 (14,0)	-3,4 (1,0)	-1,9 (-4,2; 0,4) 0,098	-0,18 (-0,39; 0,03)
Soziale Funktion	161	82,9 (22,7)	-5,1 (1,5)	190	84,2 (22,7)	-1,4 (1,4)	-3,7 (-7,2; -0,2) 0,037	-0,22 (-0,43; -0,01)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) für die Funktionsskalen gesundheitlicher Status insgesamt, physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-124). Für kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab.

Die statistisch signifikanten Unterschiede waren jedoch alle nicht klinisch relevant, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-125: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
Gesundheitlicher Status insgesamt	213	112 (52,6)	216	125 (57,9)	0,81 (0,55; 1,18)	0,89 (0,72; 1,1) 1,13 (0,91; 1,39)	-0,05 (-0,15; 0,04)	0,2715
Physikalische Funktion	213	109 (51,2)	216	100 (46,3)	1,21 (0,83; 1,77)	1,1 (0,91; 1,32) 0,91 (0,76; 1,09)	0,05 (-0,05; 0,14)	0,3114
Rollenfunktion	213	125 (58,7)	216	130 (60,2)	0,94 (0,64; 1,38)	0,96 (0,77; 1,21) 1,04 (0,83; 1,3)	-0,01 (-0,11; 0,08)	0,7504
Emotionale Funktion	213	70 (32,9)	216	79 (36,6)	0,85 (0,57; 1,26)	0,94 (0,82; 1,08) 1,06 (0,92; 1,22)	-0,04 (-0,13; 0,05)	0,4192
Kognitive Funktion	213	109 (51,2)	216	97 (44,9)	1,28 (0,88; 1,87)	1,13 (0,94; 1,35) 0,89 (0,74; 1,06)	0,06 (-0,03; 0,16)	0,1949

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)(1)**	**RR (95 %-KI)(1) RRR (95 %-KI)(1)(2)**	**ARR (95 %-KI)(1)**	**p-Wert(3)**
Soziale Funktion	213	121 (56,8)	216	112 (51,9)	1,22 (0,84; 1,79)	1,12 (0,91; 1,37) 0,9 (0,73; 1,1)	0,05 (-0,04; 0,14)	0,3020

ARR = absolute Risikoreduktion; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) für keine Funktionsskala statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-125).

Tabelle 4-126: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Gesundheitlicher Status insgesamt	213	72 (33,8)	141 (66,2)	40,6 (29,2; N.A.)	216	71 (32,9)	145 (67,1)	38,7 (36,7; N.A.)	1,26 (0,91; 1,76)	0,165	1,9
Physikalische Funktion	213	70 (32,9)	143 (67,1)	44,2 (28,1; N.A.)	216	66 (30,6)	150 (69,4)	N.A. (37,8; N.A.)	1,26 (0,90; 1,77)	0,178	N.A.
Rollenfunktion	213	79 (37,1)	134 (62,9)	36,6 (17,5; N.A.)	216	83 (38,4)	133 (61,6)	38,7 (28,0; N.A.)	1,15 (0,84; 1,56)	0,380	-2,1
Emotionale Funktion	213	38 (17,8)	175 (82,2)	44,2 (44,2; N.A.)	216	32 (14,8)	184 (85,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,43 (0,89; 2,31)	0,141	N.A.
Kognitive Funktion	213	63 (29,6)	150 (70,4)	42,8 (33,6; N.A.)	216	50 (23,1)	166 (76,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,48 (1,02; 2,15)	0,039	N.A.
Soziale Funktion	213	71 (33,3)	142 (66,7)	40,6 (25,4; N.A.)	216	60 (27,8)	156 (72,2)	N.A. (39,0; N.A.)	1,38 (0,98; 1,95)	0,065	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz hinzugezogen. Eine bestätigte Verschlechterung liegt dann vor, wenn die um die klinisch relevante MID bestimmte Verschlechterung anhält oder wenn keine weiteren Daten nach Verschlechterung vorliegen. Die Patienten, die sich wieder verbessern und somit keine klinisch relevante Verschlechterung mehr zeigen, werden zensiert. Die Analyse der bestätigten Verschlechterung ist bei langer Beobachtungsdauer und insbesondere hier, in der speziellen Situation des Wechsels einer Kombinationstherapie von Nivolumab+Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab alleine, eine sinnvolle, zusätzliche Art der Auswertung, um die Effekte der Therapie über den gesamten Behandlungszeitraum abschätzen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse 2 der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) nur für die Symptomskala kognitive Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-126, Abbildung 4-78).

Für alle übrigen Funktionsskalen bestätigten die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Abbildung 4-74: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-75: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-76: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-77: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-78: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-79: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des Endpunkts soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Week	5	7	11	13	17	19	23	25	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91
N+I	124	118	72	69	54	57	53	59	56	54	43	41	39	37	35	28	30	28	32
Niv	164	166	140	137	111	117	94	103	83	82	72	68	61	63	54	52	53	52	47

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) bis Woche 95; Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 157): siehe nächste Seite

Week	97	103	109	115	121	127	133	139	145	151	157	163	169	175	181	187	193
N+I	28	27	23	20	24	22	19	19	17	16	13	7	5	4	1	1	2
Niv	47	43	32	34	35	37	30	28	31	30	19	15	10	3	1	1	2

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) Woche 95 bis 193; Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 4-80: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-80). Für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) blieb in beiden Behandlungsgruppen der gesundheitliche Status in CA209-067 insgesamt relativ stabil. Ab Woche 175 war die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und ab Woche 187 im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

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.

Es liegen nur Daten einer Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.3.1.5 Endpunkte generische Lebensqualität gemäß EQ-5D

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität (Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D)

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (**EQ-5D)**-Fragebogens mit folgenden Subskalen (Domänen): • Index-Wert (utility score) • Beweglichkeit/Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als mittlere Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 7 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. Die Änderung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) über den Beobachtungszeitraum insgesamt wurde über den Vergleich der mittleren Differenz unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Zusätzlich zu der mittleren Differenz unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vs. Nivolumab wurde die standardisierte mittlere Differenz (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalysen • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) um mindestens 0,08 Einheiten (validierte MID). • Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) um mindestens 0,08 Einheiten (validierte MID). Die Analyse berücksichtigt alle Patienten, die um die klinisch relevante MID verschlechtert bleiben oder über die nach der Verschlechterung keine Daten mehr vorliegen. Nur diejenigen Patienten, die sich wieder in den klinisch irrelevanten Bereich verbessern, werden nicht gezählt und zensiert. • Zeitlicher Verlauf der mittleren Änderung zum Ausgangswert des EQ-5D-Index-Werts (utility score) mit einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.
CA209-038	In Studie CA209-038 wurden keine Daten zur generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Werts (utility score) erhoben, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zur generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Werts (utility score) zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunktes entfällt.
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MID = Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = Visueller Analogskalenwert	

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 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D) in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-067	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA209-038	entfällt					
CA209-170	entfällt					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und der besonderen Therapiesituation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit einer Gabe von vier Dosen Kombinationstherapie und einer anschließenden Erhaltungstherapie von Nivolumab alleine wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die komplette Beobachtungszeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie CA209-067

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Nivo+Ipi**			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
	N	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[(1)]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[(1)]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	161	0,761 (0,236)	-0,042 (0,015)	189	0,803 (0,231)	-0,005 (0,014)	-0,037 (-0,072; -0,002) 0,036	-0,22 (-0,44; -0,01)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

Für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab, der jedoch nicht klinisch relevant war, da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges' g nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges' g von -0,2 lag (Tabelle 4-129).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-130: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

EQ-5D 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**		**Nivo**		**Nivo+Ipi vs. Nivo**			
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR (95 %-KI)[1]**	**RR (95 %-KI)[1] RRR (95 %-KI)[1][2]**	**ARR (95 %-KI)[1]**	**p-Wert[3]**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	213	114 (53,5)	216	112 (51,9)	1,07 (0,73; 1,56)	1,03 (0,85; 1,26) 0,97 (0,79; 1,18)	0,02 (-0,08; 0,11)	0,7376

ARR = absolute Risikoreduktion; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; RR = relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risikos

(1) OR, RR und RRR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS berechnet. ARR ist Nivo+Ipi minus Nivo. Ein negativer Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

In der Sensitivitätsanalyse 1 der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-130). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Tabelle 4-131: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

EQ-5D **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	213	70 (32,9)	143 (67,1)	40,6 (28,5; N.A.)	216	61 (28,2)	155 (71,8)	41,4 (34,7; N.A.)	1,45 (1,02; 2,05)	0,038	-0,8

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der generischen Lebensqualität um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz hinzugezogen. Eine bestätigte Verschlechterung liegt dann vor, wenn die um die klinisch relevante MID bestimmte Verschlechterung anhält oder wenn keine weiteren Daten nach Verschlechterung vorliegen. Die Patienten, die sich wieder verbessern und somit keine klinisch relevante Verschlechterung mehr zeigen, werden zensiert. Die Analyse der bestätigten Verschlechterung ist bei langer Beobachtungsdauer und insbesondere hier, in der speziellen Situation des Wechsels einer Kombinationstherapie von Nivolumab+Ipilimumab nach vier Dosen auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab alleine, eine sinnvolle, zusätzliche Art der Auswertung, um die Effekte der Therapie über den gesamten Behandlungszeitraum abschätzen zu können.

In der Sensitivitätsanalyse 2 der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der generischen Lebensqualität zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie (Tabelle 4-131, Abbildung 4-82).

Dieses Ergebnis bestätigt somit nicht die Ergebnisse der BRAFwt-Teilpopulation der Hauptanalyse.

Abbildung 4-82: Sensitivitätsanalyse 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Week	5	7	11	13	17	19	23	25	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91
N+I	123	118	72	69	54	57	53	59	56	53	43	41	39	37	35	28	30	28	32
Niv	162	165	139	137	110	115	93	102	82	82	72	68	61	63	54	52	53	52	47

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) bis Woche 95; Fortsetzung (Zeitlicher Verlauf Woche 95 bis 193): siehe nächste Seite

Week	97	103	109	115	121	127	133	139	145	151	157	163	169	175	181	187	193
N+I	28	27	23	20	24	22	18	19	17	16	13	7	5	4	1	1	2
Niv	47	43	32	34	35	37	30	28	31	30	19	15	10	3	1	1	2

Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D- Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) Woche 95 bis 193; Zeitlicher Verlauf bis Woche 95: siehe vorherige Seite

Abbildung 4-83: Sensitivitätsanalyse 3: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Index-Werts (utility score) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Änderung gegenüber Studienbeginn inkl. Standardfehler lt. ANCOVA-Modell mit Änderung zu Studienbeginn als abhängige Variable, Behandlung als fester Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate. Ein positiver Wert bedeutet eine Verbesserung.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts (utility score) pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-83). Für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-Index-Wert in CA209-067 bis Woche 163 insgesamt stabil. Über den Zeitverlauf zeigte sich für beide Behandlungsgruppen jeweils keine deutliche Verschlechterung gegenüber den Werten zu Studienbeginn und zu einigen Zeitpunkten sogar eine leichte Verbesserung. Für die BRAFwt-Teilpopulation war ab Woche 163 die Patientenanzahl im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und ab Woche 175 im Nivolumab-Arm zu gering für valide Aussagen (< 10 Patienten).

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.

Es liegen nur Daten einer Studie vor (RCT CA209-067). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

4.3.1.3.3.1.6 Endpunkte Verträglichkeit

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CA209-067	Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE) nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs 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 bis 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

Studie	Operationalisierung
	- 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) Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung), die Progress oder Metastase oder malignes Melanom enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.

Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des malignen Melanoms darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:

- Cancer Pain (Krebsschmerz)
- Malignant melanoma (malignes Melanom)
- Malignant melanoma in situ (malignes Melanom in situ)
- Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)
- Metastases to breast (Brustmetastasen)
- Metastases to bone (Knochenmetastasen)
- Metastases to central nervous system (Metastasen im zentralen Nervensystem)
- Metastases to liver (Lebermetastasen)
- Metastases to lung (Lungenmetastasen)
- Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen)
- Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen)
- Metastases to skin (Hautmetastasen)
- Metastases to spine (Wirbelsäulenmetastasen)
- Metastasis (Metastasen)
- Metastatic malignant melanoma (metastasierendes malignes Melanom)
- Metastatic pain (Metastasenschmerzen)
- Tumour pain (Tumorschmerz)

Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die nicht eindeutig einer Progression des malignen Melanoms zuzuordnen waren, wurden nicht ausgeschlossen und in der Analyse berücksichtigt:

- Acrochordon (Saitenwarze)
- Adenocarcinoma of colon (Adenokarzinom des Dickdarms)
- Adenoid cystic carcinoma (adenoid-zystisches Karzinom)
- Basal cell carcinoma (Basalzellkarzinom)
- Bowen’s disease (Morbus Bowen)
- Brain neoplasm (intrakranielle Neoplasie)
- Brain neoplasm malignant (intrakranielle maligne Neoplasie)
- Breast cancer (Brustkrebs)
- Colon adenoma (Kolonadenom)
- Dysplastic naevus (dysplastischer Naevus)

Studie	Operationalisierung
	○ Fibromatosis (Fibromatose) ○ Fibrous histiocytoma (fibröses Histiozytom) ○ Haemangioma (Hämangiom) ○ Haemangioma of skin (kutanes Hämangiom) ○ Infected neoplasm (entzündliche Neoplasie) ○ Keratoacanthoma (Keratoakanthom) ○ Lipoma (Lipom) ○ Malignant pleural effusion (maligner Pleuraerguss) ○ Melanocytic naevus (Melanozytennaevus) ○ Monoclonal gammopathy (monoklonale Gammopathie) ○ Neoplasm (Neoplasie) ○ Neoplasm malignant (maligne Neoplasie) ○ Prostata cancer (Prostatakrebs) ○ Pyogenic granuloma (pyogenes Granulom) ○ Seborrhoeic keratosis (seborrhoische Keratose) ○ Skin neoplasm bleeding (Blutung einer kutanen Neoplasie) ○ Skin papilloma (Hautpapillom) ○ Squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom) ○ Squamous cell carcinoma of skin (Plattenepithelkarzinom der Haut) ○ Thyroid neoplasm (Neoplasie der Schilddrüse) ○ Tumour associated fever (Tumor-assoziiertes Fieber) ○ Tumour fistulisation (Tumor mit Fistelbildung) ○ Tumour haemorrhage (Tumorblutung) ○ Tumour rupture (Tumorruptur) ○ Tumour ulceration (Tumorulzeration) ○ Uterine leiomyoma (Leiomyom des Uterus) **Sensitivitätsanalysen** • Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress): Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende • UE über die Zeit (Inzidenzen pro Zeiteinheit)

Studie	Operationalisierung
	Zusatzanalysen • Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE • Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) – Auswertung von UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen: Jegliche NW, NW Grad 3-4, Schwerwiegende NW sowie Therapieabbruch wegen NW jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende • Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende: siehe Anhang 4G
CA209-038	Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage (Therapieabbruch wegen UE) bzw. 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE) nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs 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 bis 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) ○ UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung), die Progress oder Metastase oder malignes Melanom enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des malignen Melanoms darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: ○ Cancer Pain (Krebsschmerz) ○ Malignant melanoma (malignes Melanom) ○ Malignant melanoma in situ (malignes Melanom in situ) ○ Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie) ○ Metastases to breast (Brustmetastasen) ○ Metastases to bone (Knochenmetastasen) ○ Metastases to central nervous system (Metastasen im zentralen Nervensystem) ○ Metastases to liver (Lebermetastasen) ○ Metastases to lung (Lungenmetastasen) ○ Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen) ○ Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen) ○ Metastases to skin (Hautmetastasen) ○ Metastases to spine (Wirbelsäulenmetastasen) ○ Metastasis (Metastasen) ○ Metastatic malignant melanoma (metastasierendes malignes Melanom) ○ Metastatic pain (Metastasenschmerzen) ○ Tumour pain (Tumorschmerz) **Zusatzanalysen** ○ Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende: siehe Anhang 4-G

Studie	Operationalisierung
CA209-170	In Studie CA209-170 wurden Daten zur Verträglichkeit zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen für die hier untersuchte Fragestellung (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Fragestellung D2) nicht vor, sodass eine Operationalisierung dieses Endpunkts entfällt. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt jedoch bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich somit auf die Publikation der Studienergebnisse.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR = Hazard Ratio; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; NW = Arzneimittelnebenwirkung; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms); UE = Unerwünschtes Ereignis; SNW = Schwerwiegende NW; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = Schwerwiegende UE	

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 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in CA209-067, CA209-038 und CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D und BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt-erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisun-abhängige Bericht-erstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungs-potenzial Endpunkt
Studie CA209-067						
Jegliches UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt-erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisun-abhängige Bericht-erstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungs-potenzial Endpunkt
Studie CA209-038						
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegendes UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Studie CA209-170			entfällt(1)			

UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)

(1) In Studie CA209-170 wurden Daten zur Verträglichkeit zwar generell erhoben, allerdings liegen diese aus den zur Verfügung stehenden Quellen für die hier untersuchte Fragestellung (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Fragestellung D2) nicht vor, sodass eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt entfällt.

B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt jedoch bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich somit auf die Publikation der Studienergebnisse.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie CA209-067

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab als Monotherapie). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt

sein könnten. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung (bzw. 30-Tage-Nachbeobachtung für Therapieabbruch wegen UE) auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen. Die potenziell informative Zensierung liegt für die Endpunkte Jegliches UE und UE Grad 3-4 in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Jegliches UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE als niedrig sowie für Jegliches UE als hoch eingestuft.

Studie CA209-038

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Da die Studie CA209-038 nach einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Die Analyse bezieht alle nicht vorbehandelten Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

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

Studie CA209-067

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende[3] **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[1] (95 %-KI)**	**p-Wert[2]**	**AD in Monaten**
Jegliches UE	212	210 (99,1)	2 (0,9)	0,23 (0,16; 0,30)	215	212 (98,6)	3 (1,4)	0,36 (0,26; 0,46)	1,414 (1,162; 1,721)	0,0004	-0,13
UE Grad 3-4	212	169 (79,7)	43 (20,3)	2,00 (1,64; 2,53)	215	125 (58,1)	90 (41,9)	10,61 (7,43; 17,94)	2,320 (1,833; 2,938)	<0,0001	-8,61
Schwerwiegende UE	212	159 (75,0)	53 (25,0)	2,10 (1,74; 2,60)	215	93 (43,3)	122 (56,7)	21,52 (16,76; 36,83)	2,884 (2,219; 3,748)	<0,0001	-19,42
Therapieabbruch wegen UE	212	97 (45,8)	115 (54,2)	15,05 (7,06; 34,53)	215	31 (14,4)	184 (85,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,172 (2,778; 6,266)	<0,0001	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(3) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigten sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) gegenüber Nivolumab für alle vier UE-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-134).

Sensitivitätsanalysen CA209-067

Tabelle 4-135: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkte Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfasster UE (inkl. Progress)

UE bis 30 Tage nach Behandlungs-ende 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR(1) (95 %-KI)**	**p-Wert(2)**	**AD in Monaten**
Jegliches UE	212	211 (99,5)	1 (0,5)	0,23 (0,16; 0,30)	215	214 (99,5)	1 (0,5)	0,36 (0,26; 0,46)	1,401 (1,152; 1,703)	0,0006	-0,13
UE Grad 3-4	212	159 (75,0)	53 (25,0)	2,07 (1,64; 2,56)	215	122 (56,7)	93 (43,3)	10,28 (6,70; 15,21)	2,176 (1,711; 2,767)	<0,0001	-8,21
Schwerwiegende UE	212	155 (73,1)	57 (26,9)	2,07 (1,74; 2,56)	215	96 (44,7)	119 (55,3)	18,66 (14,29; 32,92)	2,703 (2,081; 3,512)	<0,0001	-16,59
Therapieabbruch wegen UE	212	99 (46,7)	113 (53,3)	15,05 (5,78; 34,53)	215	39 (18,1)	176 (81,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,376 (2,325; 4,901)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für die Sensitivitätsanalyse 1 der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) zeigten sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) gegenüber Nivolumab für alle vier UE-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-135).

Tabelle 4-136: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse über die Zeit aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017		**Behandlungszeitraum (Monate)**					
		0 – 3 n/N (%)	**> 3 – 6 n/N (%)**	**> 6 – 9 n/N (%)**	**> 9 – 12 n/N (%)**	**> 12 – Behandlungsende[(1)] n/N (%)**	**Total n/N (%)**
Jegliches UE	Nivo+Ipi	209/212 (98,6)	108/134 (80,6)	61/81 (75,3)	50/69 (72,5)	55/59 (93,2)	211/212 (99,5)
	Nivo	205/215 (95,3)	138/181 (76,2)	91/126 (72,2)	82/106 (77,4)	88/92 (95,7)	214/215 (99,5)
UE Grad ≥ 3	Nivo+Ipi	137/212 (64,6)	45/134 (33,6)	7/81 (8,6)	11/69 (15,9)	28/59 (47,5)	168/212 (79,2)
	Nivo	64/215 (29,8)	27/181 (14,9)	19/126 (15,1)	16/106 (15,1)	40/92 (43,5)	126/215 (58,6)
Schwerwiegende UE	Nivo+Ipi	132/212 (62,3)	30/134 (22,4)	6/81 (7,4)	6/69 (8,7)	22/59 (37,3)	157/212 (74,1)
	Nivo	47/215 (21,9)	17/181 (9,4)	14/126 (11,1)	7/106 (6,6)	33/92 (35,9)	97/215 (45,1)
Therapieabbruch wegen UE	Nivo+Ipi	72/212 (34,0)	13/134 (9,7)	3/81 (3,7)	3/69 (4,3)	14/59 (23,7)	103/212 (48,6)
	Nivo	15/215 (7,0)	7/181 (3,9)	5/126 (4,0)	3/106 (2,8)	14/92 (15,2)	43/215 (20,0)

Ipi = Ipilimumab; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Zeitintervall > 3 Monate, maximale Behandlungsdauer 36 Monate.

In der Analyse der UE über die Zeit zeigte sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) für alle vier UE-Kategorien ein Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Zeitraum zwischen 0 und 3 Monaten (Tabelle 4-136), der auf die Hinzugabe von Ipilimumab nur in den ersten 4 Zyklen zurückzuführen ist. Schon im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und erreichte anteilsmäßig die Anzahl der neu auftretenden UE unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten 3 Monaten. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen; die Anzahl neu auftretender UE war fast identisch. Im Zeitraum zwischen 6 und 9 Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab verschoben. Zudem zeigte sich, dass es generell kaum noch neu auftretende UE nach Monat 6 gab. Die Patienten erlitten somit primär im ersten halben Jahr unerwünschte Ereignisse.

Zusatzanalysen CA209-067

Zusatzanalyse 1: Bestes Ansprechen insgesamt (BOR) und Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Tabelle 4-137: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse zum Prüfarzt-bestätigten Ansprechen insgesamt (BOR) und zum anhaltenden Ansprechen für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi N = 99[1]**	**Nivo N = 39[1]**
	n (%)	**n (%)**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[2]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	21 (21,2)	8 (20,5)
Partielles Ansprechen (PR)	42 (42,4)	15 (38,5)
Stabile Erkrankung (SD)	12 (12,1)	2 (5,1)
Progression (PD)	16 (16,2)	7 (17,9)
Nicht bestimmbar	8 (8,1)	7 (17,9)
Objektive Ansprechrate (ORR)[3]	63 (63,6)	23 (59,0)
(95 %-KI)[4]	(53,4; 73,1)	(42,1; 74,4)
Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR)[2]:		
Innerhalb der ersten 12 Wochen	32 (32,3)	10 (25,6)
Innerhalb der ersten 6 Monate	58 (58,6)	23 (59,0)
Innerhalb der ersten 12 Monate	62 (62,6)	23 (59,0)
Gesamt	63 (63,6)	23 (59,0)

36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi** **N = 99(1)**	**Nivo** **N = 39(1)**
	n (%)	**n (%)**
Patienten mit anhaltendem Ansprechen (zur zuletzt durchgeführten Tumorbewertung)(5)	42/63 (66,7)	11/23 (47,8)

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = komplettes Ansprechen; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; ORR = objektive Ansprechrate; PD = Progression; PR = partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stabile Erkrankung

(1) Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)).
Anzahl der Patienten, die mindestens eine Behandlung erhalten haben (All-Treated-Population): Nivo+Ipi = 212; Nivo = 215.
(2) Lt. RECIST Version 1.1.
(3) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).
(4) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.
(5) Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Ansprechen wird ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR), die zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Tumorbewertung weder ein Progressions- noch ein Todesereignis hatten.

Unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab war in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE größer als unter Nivolumab (99/212 (46,7 %) vs. 39/215 (18,1 %)) (Tabelle 4-137). Diese Patienten hatten jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen. So zeigte sich für die BRAFwt-Teilpopulation bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE eine ORR von 63,3 % (95 %-KI: 53,4; 73,1) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 59,0 % (95 %-KI: 42,1; 74,4) im Nivolumab-Arm (Tabelle 4-137). Dieses Ansprechen hielt jedoch in der BRAFwt-Teilpopulation unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab deutlich länger an. So waren es 66,7 % vs. 47,8 % in der BRAFwt-Teilpopulation, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

Dies zeigt sich auch sehr eindrücklich in der Zusatzanalyse der Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE, sodass auch diese Patienten insgesamt lange profitieren können, ohne eine weitere antineoplastische Therapie mit neuen unerwünschten Ereignissen zu benötigen (Abbildung 4-85, Abbildung 4-86).

Zusatzanalyse 2: Dauer des Ansprechens

Zusatzanalyse 2: Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab; Fortsetzung: siehe nächste Seite

Zusatzanalyse 2: Event Chart zur Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab; siehe auch vorherige Seite

Abbildung 4-85: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) – Behandlung mit Nivolumab+Ipilimumab (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Abbildung 4-86: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) – Behandlung mit Nivolumab (36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017)

Zusatzanalyse 3: Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW) – Auswertung von UE, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen: Jegliche NW, NW Grad 3-4, Schwerwiegende NW sowie Therapieabbruch wegen NW jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende

Tabelle 4-138: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Arzneimittelnebenwirkungen) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW

NW bis 30 Tage nach Behandlungs-ende 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur ersten NW in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur ersten NW in Monaten (95 %-KI)**	**HR(1) (95 %-KI)**	**p-Wert(2)**	**AD in Monaten**
Jegliche NW	212	202 (95,3)	10 (4,7)	0,43 (0,30; 0,49)	215	185 (86,0)	30 (14,0)	0,72 (0,66; 0,89)	1,868 (1,516; 2,303)	<0,0001	-0,29
NW Grad 3-4	212	116 (54,7)	96 (45,3)	3,91 (2,89; 8,08)	215	44 (20,5)	171 (79,5)	N.A. (41,46; N.A.)	4,179 (2,942; 5,936)	<0,0001	N.A.
Schwerwiegende NW	212	98 (46,2)	114 (53,8)	4,70 (2,86; N.A.)	215	15 (7,0)	200 (93,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	9,425 (5,462; 16,264)	<0,0001	N.A.
Therapieabbruch wegen NW	212	78 (36,8)	134 (63,2)	35,48 (13,96; N.A.)	215	21 (9,8)	194 (90,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,965 (3,059; 8,060)	<0,0001	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) Stratifiziertes Cox-Modell nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1-Status und Metastasierung zu Studienbeginn lt. IVRS.

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arzneimittelnebenwirkung (NW) zeigten sich in CA209-067 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) gegenüber Nivolumab für alle vier NW-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-138).

Die Zusatzanalysen 4 bis 6 (Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT)) werden in Anhang 4-G dargestellt.

Studie CA209-038

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungsende[2]	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[1] (95 %-KI)**	**p-Wert**	**AD in Monaten**
Studienteil 3											
Jegliches UE	13	13 (100,0)	0 (0,0)	0,46 (0,13; 0,72)	7	7 (100,0)	0 (0,0)	0,49 (0,03; 0,95)	1,408 (0,525; 3,772)	0,4629	-0,03
UE Grad 3-4	13	10 (76,9)	3 (23,1)	2,10 (0,76; 7,89)	7	2 (28,6)	5 (71,4)	N.A. (2,30; N.A.)	3,697 (0,807; 16,934)	0,0712	N.A.
Schwerwiegende UE	13	9 (69,2)	4 (30,8)	1,91 (0,79; N.A.)	7	0 (0,0)	7 (100,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	N.M.E.	0,0100	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	13	6 (46,2)	7 (53,8)	N.A. (1,84; N.A.)	7	1 (14,3)	6 (85,7)	N.A. (16,10; N.A.)	3,583 (0,428; 30,009)	0,2091	N.A.
Studienteil 4 – Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen											
Jegliches UE	3	3 (100,0)	0 (0,0)	0,26 (0,07; 0,26)	7	7 (100,0)	0 (0,0)	0,07 (0,03; 0,49)	0,994 (0,233; 4,243)	0,9173	0,19
UE Grad 3-4	3	3 (100,0)	0 (0,0)	1,81 (0,26; 5,06)	7	5 (71,4)	2 (28,6)	14,32 (0,23; 28,29)	4,203 (0,694; 25,460)	0,0901	-12,51
Schwerwiegende UE	3	2 (66,7)	1 (33,3)	2,04 (0,26; N.A.)	7	3 (42,9)	4 (57,1)	14,26 (0,23; N.A.)	2,734 (0,379; 19,741)	0,2992	-12,22

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende[(2)]	**Nivo+Ipi**				**Nivo**				**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[(1)] (95 %-KI)**	**p-Wert**	**AD in Monaten**
Therapieabbruch wegen UE	3	1 (33,3)	2 (66,7)	N.A. (5,06; N.A.)	7	1 (14,3)	6 (85,7)	N.A. (2,83; N.A.)	1,491 (0,093; 23,936)	0,7766	N.A.
Studienteil 3 und 4 gepoolt											
Jegliches UE	16	16 (100,0)	0 (0,0)	0,26 (0,13; 0,49)	14	14 (100,0)	0 (0,0)	0,20 (0,03; 0,49)	1,060 (0,503; 2,235)	0,8486	0,06
UE Grad 3-4	16	13 (81,3)	3 (18,8)	2,00 (0,76; 5,68)	14	7 (50,0)	7 (50,0)	17,25 (4,57; 28,29)	4,015 (1,303; 12,366)	0,0088	-15,25
Schwerwiegende UE	16	11 (68,8)	5 (31,3)	1,97 (0,79; N.A.)	14	3 (21,4)	11 (78,6)	N.A. (4,57; N.A.)	5,016 (1,349; 18,655)	0,0083	N.A.
Therapieabbruch wegen UE	16	7 (43,8)	9 (56,3)	N.A. (2,04; N.A.)	14	2 (14,3)	12 (85,7)	N.A. (2,83; N.A.)	3,031 (0,628; 14,642)	0,1468	N.A.

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

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Stratifiziertes Cox-Modell mit Behandlungsarm als einzige Kovariate.

(2) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende außer Therapieabbruch wegen UE (bis 30 Tage nach Behandlungsende).

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigten sich in CA209-038 für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) gegenüber Nivolumab konsistente Ergebnisse zu den Ergebnissen der Studie CA209-067 (Tabelle 4-139).

Zusatzanalysen CA209-038

Die Zusatzanalysen 1 bis 3 (Inzidenzen für häufige UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE auf Ebene der Preferred Terms (PT)) werden in Anhang 4-G dargestellt.

Studie CA209-170

Aus den vorliegenden Publikationen sind für die hier untersuchte Fragestellung (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-wildtyp-Tumoren) keine Analysen zu identifizieren. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt jedoch bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich somit auf die Publikation der Studienergebnisse.

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.

Es liegen Ergebnisse aus zwei Studien vor (RCT CA209-067 und RCT CA209-038).

Die Studien CA209-067 und CA209-038 eignen sich für eine Zusammenfassung der Ergebnisse in Meta-Analysen, die somit für die Verträglichkeitsendpunkte dieser Studien durchgeführt wurden. Die Patientenpopulationen sind homogen und unterscheiden sich nur durch die Anteile an Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen. Da die Einschlusskriterien der Studie CA209-067 einen Einschluss solcher Patienten eindeutig zuließen, wurde die Meta-Analyse zwischen den Studien CA209-067 und CA209-038 für die Ableitung des Zusatznutzens durchgeführt. In der Meta-Analyse der beiden Studienteile 3 und 4 der Studie CA209-038 zeigt sich für alle Verträglichkeitsendpunkte keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienteilen (Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89), und auch die Populationen sind homogen, sodass man beide Studien gepoolt betrachten kann. Für die BRAFwt-Teilpopulation war keine Meta-Analyse der Studienteile 3 und 4 für die SUE berechenbar, da im Studienteil 3 im Nivolumab-Arm bislang kein Ereignis eingetreten ist, und somit kein HR schätzbar war. Dennoch wird auch hier die gepoolte Analyse herangezogen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für alle drei Studien jeweils in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Da die Studienergebnisse der Einzelstudien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, sind auch die Ergebnisse der Meta-Analyse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Abbildung 4-87: Meta-Analyse für Jegliches UE aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2

Abbildung 4-88: Meta-Analyse für UE Grad 3-4 aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2

Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus CA209-038 – Studienteile 3 und 4; Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2

Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Jegliches UE aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2

Abbildung 4-91: Meta-Analyse für UE Grad 3-4 aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2

Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Schwerwiegende UE (SUE) aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2

Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 und CA209-038 (Studienteile 3 und 4 gepoolt); Nivolumab+Ipilimumab versus Nivolumab – BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2

Es zeigte sich für alle Verträglichkeitsendpunkte keine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien CA209-067 und CA209-038, sodass die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden können. Für alle vier UE-Kategorien zeigten sich konsistent zur Gesamtpopulation deutliche Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Abbildung 4-90, Abbildung 4-91, Abbildung 4-92, Abbildung 4-93):

- Jegliches UE:
  HR = 1,39 (95 %-KI: 1,15; 1,68)
- UE Grad 3-4:
  HR = 2,37 (95 %-KI: 1,88; 2,99)
- Schwerwiegende UE (SUE)
  HR = 2,95 (95 %-KI: 2,28; 3,81)
- Therapieabbruch wegen UE:
  HR = 4,12 (95 %-KI: 2,78; 6,10)

4.3.1.3.3.2 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.

Subgruppenanalysen für Studie CA209-067

Die Tabelle 4-140 gibt eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der a priori geplanten Subgruppenanalysen.

Die Methodik zu den Subgruppenanalysen ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

Tabelle 4-140: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (CA209-067)

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeitsendpunkte[(1)]**	**Verträglichkeitsendpunkte[(2)]**
BRAF-Status lt. CRF[(3)]	▪ BRAF-Mutation positiv ▪ BRAF-Mutation negativ (Wildtyp)	a priori	post hoc
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	▪ M0 / M1a / M1b ▪ M1c	a priori	post hoc

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeitsendpunkte[1]**	**Verträglichkeitsendpunkte[2]**
Altersgruppe I	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre	a priori	a priori[4]
Altersgruppe II	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 - < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre	a priori	a priori[4]
Geschlecht	▪ männlich ▪ weiblich	a priori	a priori
Ethnie I	▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere	a priori	a priori
Ethnie II	▪ weiß ▪ andere	post hoc	post hoc
Region	▪ USA ▪ Europäische Union ▪ Australien ▪ Rest der Welt	a priori	a priori
ECOG Performance Status	▪ 0 ▪ 1	a priori	post hoc
Hirnmetastasen	▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Raucher	▪ ja ▪ nein	a priori	post hoc
Serumspiegel der LDH I	▪ ≤ ULN ▪ > ULN	a priori	post hoc

Subgruppenmerkmal (CA209-067)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeitsendpunkte(1)**	**Verträglichkeitsendpunkte(2)**
Serumspiegel der LDH II	▪ ≤ 2 * ULN ▪ > 2 * ULN	a priori	post hoc
Stadium der Erkrankung nach AJCC	▪ III ▪ IV	a priori	post hoc
PD-L1-Status I	▪ < 1 % ▪ ≥ 1 %	a priori	post hoc
PD-L1-Status II	▪ < 5 % ▪ ≥ 5 %	a priori	post hoc
PD-L1-Status III	▪ < 10 % ▪ ≥ 10 %	a priori	post hoc

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Gesamtüberleben, krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Subgruppenanalysen zur generischen Lebensqualität (EQ-5D-Index-Wert) werden nicht dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.5).

(2) Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE); UE Grad 3-4; Schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; jeweils ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.

(3) Dieses Subgruppenmerkmal wird nur für die Gesamtpopulation betrachtet.

(4) Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I und II.

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Altersgruppe

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten [9]. Die Trennpunkte bei Altersgruppe II waren a priori festgelegt und orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [75].

Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. 65 - < 75 vs. 75 - < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 vs. ≥ 65) und II (< 65 vs. ≥ 65 - < 75 vs. ≥ 75).

Serumspiegel der LDH I und LDH II

Die Trennpunkte bei Serumspiegel der LDH I sowie der LDH II waren a priori festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen bei diesem Prognosefaktor im Anwendungsgebiet [76].

PD-L1-Status

Der a priori festgelegte Trennpunkt für eine positive PD-L1-Expression von ≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbungen orientiert sich an der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet [77]. Im Rahmen der Studie CA209-067 wurden zudem PD-L1 Expressionslevel der Tumorzellen mit den Grenzwerten 1 % und 10 % analysiert. Diese Grenzwerte wurden zum einen auf Basis von vorhergehenden Studien mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und in anderen Indikationen, wie z.B. NSCLC, und zum anderen zur Erfassung von Hinweisen für eine mögliche Veränderung der Spezifität oder des prädiktiven Wertes ausgewählt.

PD-L1 wird als prädiktiver Marker kontrovers diskutiert und, obwohl ein standardisierter immunhistologischer Assay zur Bestimmung der Tumor-PD-L1-Expression zur Verfügung steht, gibt es bislang keinen validierten und anerkannten Cut-off, anhand dessen eine Einteilung in PD-L1 positive oder negative Tumore stattfinden kann [78, 79]. Zum einen zeigt die PD-L1-Expression innerhalb eines Tumors eine hohe Heterogenität und unterliegt darüber hinaus einer ausgeprägten Dynamik [79]. In Verbindung mit der zusätzlich noch zu berücksichtigen intertumoralen Heterogenität ergibt sich insgesamt eine recht hohe Volatilität der PD-L1-Testung. Zum anderen konnte bislang kein Grenzwert festgelegt werden, der auf einer patientenindividuellen Ebene eine prädiktive Aussage über den Therapieerfolg anhand der PD-L1-Expression zulässt. Auch in der RCT CA209-067 lag für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status mit einem Cut-off von 5 % und 1 % kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben vor. Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor, die eine Aufteilung der Gesamtpopulation anhand des PD-L1-Expressionsstatus rechtfertigen würde. Zwar berücksichtigt die EMA in ihrer Bewertung der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab die Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit vom Tumor-PD-L1-Expressionsstatus und weist auf einen besonderen Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie in der Studie CA209-067 hinsichtlich des Gesamtüberlebens hin (Patienten mit PD-L1-Status < 1 %: HR = 0,701 (95 %-KI: 0,497; 0,991); p-Wert = 0,0431, 36-Monats-Datenschnitt). Allerdings findet keine Restriktion der Zulassung von Nivolumab statt, die das Anwendungsgebiet auf eine bestimmte Patientenpopulation anhand des PD-L1-Status festlegen würde. Es wird diesbezüglich vielmehr betont, dass auch für Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression von ≥ 1 % eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung entsprechend zur Gesamtpopulation vorliegt. Dies wird einerseits durch einen fehlenden prädiktiven Cut-off der

PD-L1-Expression und andererseits auch durch eine 10 % höhere Anti-Tumor-Aktivität der Kombinationstherapie in Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression ≥ 1 % begründet [11].

Im letzten befristeten Beschluss des G-BA zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 7. Dezember 2017 [58, 80] wurde diesbezüglich gefordert, die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach PD-L1-Expressionsstatus mit 1 % und 5 % Cut-off der RCT CA209-067 mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten darzustellen. Diese Anforderung wurde im Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 14.06.2018 erfüllt [81].

In diesem Dossier werden alle Subgruppenanalysen dargestellt, für die ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Alle weiteren Subgruppenanalysen sind in Modul 5 [59] hinterlegt.

Subgruppenanalysen für Studie CA209-038

Für Studie CA209-038 waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen in den Nivolumab-Armen (11 bzw. 10 Patienten in Studienteil 3 bzw. 4) wurden keine Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt. Dies gilt für alle Endpunkte.

Subgruppenanalysen für Studie CA209-170

Aus den vorliegenden Publikationen sind keine Analysen oder Subgruppenanalysen für die hier unterusuchte Fraqestellung (nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Fragestellung D2) zu identifizieren. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung der Studie lag aber bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf eine Publikation der Studienergebnisse. Darüber hinaus gehende Subgruppenanalysen sind daher nicht möglich.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegen nur von einer RCT (CA209-067) vollständige Subgruppenanalysen zum direkten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab versus der Monotherapie Nivolumab vor. Subgruppenanalysen der Ergebnisse der Studie CA209-038 sind aufgrund der geringen Patientenzahl nicht sinnvoll, und für die Studie CA209-170 nicht publiziert. Daher werden keine Meta-Analysen durchgeführt. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt. Hinweise auf eine Effektmodifikation, gemäß der vorherigen Version des IQWiG-Methodenpapiers (Version 4.2) definiert als Ergebnisse mit einem Interaktions-p-Wert von ≥ 0,05 und < 0,2, sind laut der aktuellen Version 5.0 der IQWiG-Methoden nicht mehr relevant und werden daher weder dargestellt noch diskutiert [9]. Alle Subgruppenanalysen, für die sich keine Effektmodifikation zeigte, sind in Modul 5 [59] hinterlegt.

4.3.1.3.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Studie CA209-067

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**	
Subgruppe	**Gesamtüberleben (OS) – 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Gesamtüberleben (OS) – 48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,7045	0,7306
Altersgruppe I	0,8006	0,7567
Altersgruppe II	0,9362	0,7977
Geschlecht	0,4245	0,3068
Ethnie I	0,8118	N.M.E.
Ethnie II	0,8923	N.M.E.
Region	0,3778	0,4539
ECOG Performance Status	0,3080	0,4451
Hirnmetastasen	0,7099	0,7224
Raucher	0,8037	0,6832
Serumspiegel der LDH I	0,5042	0,6396

Studie CA209-067	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**	
Subgruppe	**Gesamtüberleben (OS) – 36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**Gesamtüberleben (OS) – 48-Monats-Datenschnitt vom 08.05.2018**
Serumspiegel der LDH II	0,2002	0,2082
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,5388	0,7708
PD-L1-Status I	0,1254	0,1732
PD-L1-Status II	0,4824	0,5621
PD-L1-Status III	0,8179	0,7172

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; N.M.E. = nicht sinnvoll schätzbar; OS = Gesamtüberleben; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)
Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen fanden.

Fazit Endpunkt OS

Für keine der Subgruppenanalysen lagen Effektmodifikationen, definiert durch Interaktions-p-Werte < 0,05, vor.

4.3.1.3.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie CA209-067

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]								
Subgruppe	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-minderung**	**Obstipa-tion**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	<0,001*	0,022*	0,015*	0,017*	0,023*	0,036*	0,061	0,193	0,524
Altersgruppe I	0,553	0,183	0,128	0,412	0,413	0,970	0,019*	0,514	0,630
Altersgruppe II	0,673	0,400	0,264	0,313	0,196	0,660	0,031*	0,213	0,679
Geschlecht	0,344	0,056	0,049*	0,665	0,044*	0,102	0,046*	0,408	0,367
Ethnie I	0,439	0,431	0,424	0,107	0,025*	0,436	0,345	0,751	0,583
Ethnie II	0,364	0,338	0,374	0,100	0,021*	0,566	0,357	0,752	0,445
Region	0,325	0,567	0,625	0,925	0,267	0,508	0,520	0,263	0,112
ECOG Performance Status	0,249	0,293	0,975	0,911	0,355	0,091	0,955	0,739	0,989
Hirnmetastasen	0,710	0,924	0,509	0,400	0,694	0,926	0,666	0,889	0,940
Raucher	0,198	0,565	0,795	0,926	0,912	0,108	0,013*	0,616	0,471
Serumspiegel der LDH I	0,020*	0,405	0,043*	0,321	0,323	0,034*	<0,001*	0,288	0,427
Serumspiegel der LDH II	0,052	0,042*	0,059	0,330	0,703	0,003*	0,067	0,041*	0,492
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,971	0,542	0,950	0,068	0,625	0,261	0,544	0,236	0,194
PD-L1-Status I	0,070	0,032*	0,085	0,117	0,908	0,049*	0,879	0,258	0,257

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests(1)** **Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]								
Subgruppe	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-minderung**	**Obstipa-tion**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
PD-L1-Status II	0,053	0,003*	0,354	0,305	0,923	0,032*	0,295	0,914	0,315
PD-L1-Status III	0,095	0,016*	0,230	0,256	0,717	0,100	0,143	0,737	0,319

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Fatigue **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Alle Patienten	161	24,9 (22,2)	11,4 (1,6)	189	22,7 (21,4)	5,4 (1,4)	6,0 (2,4; 9,6) 0,001	0,35 (0,13; 0,56)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,001*
M0/ M1a/ M1b	70	21,0 (21,9)	14,2 (2,2)	77	21,1 (17,7)	1,4 (2,0)	12,8 (7,4; 18,3) <0,001	0,76 (0,43; 1,10)	
M1c	91	28,0 (22,1)	9,3 (2,0)	112	23,8 (23,6)	8,5 (1,8)	0,8 (-3,9; 5,5) 0,738	0,05 (-0,23; 0,32)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Fatigue Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Serumspiegel der LDH I									0,020*
≤ ULN	103	20,2 (19,7)	11,3 (1,8)	119	18,2 (18,3)	2,3 (1,7)	9,1 (4,6; 13,5) <0,001	0,54 (0,27; 0,81)	
> ULN	58	33,3 (24,0)	12,5 (2,5)	67	31,3 (24,0)	12,4 (2,4)	0,1 (-6,0; 6,2) 0,981	0,00 (-0,35; 0,36)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF und Serumspiegel der LDH I lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und ≤ ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten klinisch relevante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Die übrigen Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und > ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	161	4,0 (9,8)	1,9 (0,6)	189	4,7 (11,5)	-1,5 (0,5)	3,4 (2,0; 4,8) <0,001	0,51 (0,30; 0,72)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,022*
M0/ M1a/ M1b	70	1,9 (6,7)	2,5 (0,9)	77	2,8 (8,3)	-2,7 (0,7)	5,2 (3,1; 7,2) <0,001	0,81 (0,47; 1,15)	
M1c	91	5,7 (11,4)	1,6 (0,8)	112	6,0 (13,2)	-0,2 (0,7)	1,9 (-0,1; 3,8) 0,059	0,27 (-0,01; 0,54)	
Serumspiegel der LDH II									0,042*
≤ 2 * ULN	141	3,8 (9,8)	1,8 (0,6)	165	3,3 (9,6)	-1,8 (0,5)	3,6 (2,2; 5,1) <0,001	0,56 (0,33; 0,79)	
> 2 * ULN	20	5,8 (9,8)	3,9 (1,7)	21	14,3 (18,5)	5,5 (1,9)	-1,6 (-6,5; 3,2) 0,509	-0,20 (-0,82; 0,41)	
PD-L1-Status I									0,032*
< 1 %	65	3,6 (8,6)	0,6 (0,9)	73	5,0 (12,3)	-0,1 (0,8)	0,7 (-1,5; 2,9) 0,536	0,11 (-0,23; 0,44)	
≥ 1 %	76	4,2 (10,6)	1,8 (0,8)	104	4,3 (10,6)	-2,0 (0,6)	3,9 (2,0; 5,7) <0,001	0,61 (0,30; 0,91)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
PD-L1-Status II									0,003*
< 5 %	109	3,8 (9,8)	0,7 (0,7)	123	4,7 (11,6)	-0,5 (0,6)	1,2 (-0,5; 2,9) 0,158	0,19 (-0,07; 0,44)	
≥ 5 %	32	4,2 (9,5)	3,1 (1,2)	54	4,3 (10,8)	-3,0 (0,8)	6,1 (3,4; 8,9) <0,001	0,97 (0,51; 1,43)	
PD-L1-Status III									0,016*
< 10 %	115	3,9 (9,7)	0,7 (0,7)	135	4,8 (11,8)	-0,9 (0,6)	1,7 (0,1; 3,3) 0,043	0,26 (0,01; 0,51)	
≥ 10 %	26	3,8 (9,8)	3,4 (1,3)	42	4,0 (9,6)	-2,6 (0,9)	5,9 (2,9; 9,0) <0,001	0,93 (0,42; 1,44)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH II und PD-L1-Status I, II und III lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) und PD-L1-Status ≥ 1 %, ≥ 5 % und ≥ 10 % (PD-L1-Status I, II und III) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), > ULN (Serumspiegel der LDH I) und PD-L1-Status < 1 %, < 5 % und < 10 % (PD-L1-Status I und II) zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Schmerz **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	161	20,8 (24,9)	3,3 (1,6)	190	18,4 (23,3)	1,3 (1,5)	1,9 (-1,8; 5,6) 0,305	0,11 (-0,10; 0,32)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,015*
M0/ M1a/ M1b	70	18,1 (24,9)	5,1 (2,3)	77	15,8 (22,3)	-2,1 (2,1)	7,2 (1,6; 12,8) 0,012	0,41 (0,09; 0,74)	
M1c	91	22,9 (24,9)	2,1 (2,1)	113	20,2 (23,8)	4,1 (1,8)	-2,0 (-6,9; 2,9) 0,416	-0,11 (-0,39; 0,16)	
Geschlecht									0,049*
Männlich	107	19,2 (24,1)	2,8 (1,9)	123	15,9 (21,0)	-1,9 (1,7)	4,7 (0,2; 9,2) 0,040	0,27 (0,01; 0,53)	
Weiblich	54	24,1 (26,4)	4,6 (2,6)	67	23,1 (26,4)	7,7 (2,3)	-3,0 (-9,3; 3,2) 0,340	-0,17 (-0,53; 0,19)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schmerz Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Serumspiegel der LDH I									0,043*
≤ ULN	103	16,8 (23,9)	3,9 (1,9)	120	13,2 (20,0)	-0,8 (1,7)	4,7 (0,1; 9,3) 0,046	0,27 (0,00; 0,53)	
> ULN	58	27,9 (25,4)	2,4 (2,6)	67	28,4 (25,8)	5,9 (2,5)	-3,4 (-9,8; 2,9) 0,289	-0,19 (-0,54; 0,16)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Schmerz gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Geschlecht und Serumspiegel der LDH I lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), männlich bzw. weiblich (Geschlecht) und ≤ ULN bzw. > ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Da es insbesondere für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht" keine offenkundige (patho-) physiologische Rationale für eine Effektmodifikation gibt, wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt - Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Alle Patienten	161	13,5 (22,8)	6,8 (1,3)	189	13,8 (23,3)	2,0 (1,2)	4,8 (1,7; 7,9) 0,002	0,33 (0,11; 0,54)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,017*
M0/ M1a/ M1b	70	10,5 (19,3)	9,3 (1,9)	77	10,8 (19,8)	0,2 (1,7)	9,1 (4,4; 13,8) <0,001	0,63 (0,29; 0,96)	
M1c	91	15,8 (25,0)	4,9 (1,7)	112	15,8 (25,3)	3,3 (1,5)	1,6 (-2,5; 5,6) 0,458	0,10 (-0,17; 0,38)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppe M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	161	23,8 (24,6)	-1,0 (1,5)	189	22,2 (23,8)	-3,6 (1,3)	2,5 (-1,0; 6,1) 0,164	0,15 (-0,06; 0,36)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,023*
M0/ M1a/ M1b	70	21,0 (22,8)	1,6 (2,1)	77	22,9 (20,4)	-5,6 (1,9)	7,2 (1,8; 12,6) 0,008	0,43 (0,11; 0,76)	
M1c	91	26,0 (25,7)	-3,1 (1,9)	112	21,7 (26,0)	-2,0 (1,7)	-1,1 (-5,8; 3,6) 0,655	-0,06 (-0,34; 0,21)	
Geschlecht									0,044*
Männlich	107	19,6 (22,9)	0,5 (1,8)	123	20,1 (21,7)	-4,6 (1,6)	5,1 (0,8; 9,5) 0,021	0,30 (0,04; 0,56)	
Weiblich	54	32,1 (25,9)	-4,3 (2,5)	66	26,3 (27,1)	-1,6 (2,2)	-2,7 (-8,8; 3,5) 0,398	-0,15 (-0,51; 0,21)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Ethnie I									0,025*
Weiß	159	23,5 (24,5)	-1,4 (1,5)	184	22,5 (23,7)	-3,5 (1,4)	2,1 (-1,5; 5,7) 0,252	0,12 (-0,09; 0,34)	
afroamerikanisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.; N.A.) N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Asiatisch	0	N.A. (N.A.)	N.A. (N.A.)	1	0,0 (N.A.)	-4,4 (16,1)	N.A. (N.A.; N.A.) N.A.	N.A. (N.A.; N.A.)	
Andere	2	50,0 (23,6)	29,2 (12,0)	4	16,7 (33,3)	-5,6 (8,1)	34,8 (6,5; 63,1) 0,016	1,67 (-0,27; 3,61)	
Ethnie II									0,021*
Weiß	159	23,5 (24,5)	-1,4 (1,5)	184	22,5 (23,7)	-3,5 (1,4)	2,1 (-1,5; 5,7) 0,251	0,12 (-0,09; 0,34)	
Andere	2	50,0 (23,6)	29,2 (12,0)	5	13,3 (29,8)	-5,3 (7,2)	34,5 (7,2; 61,9) 0,013	1,74 (-0,13; 3,62)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Geschlecht, Ethnie I und Ethnie II lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Da es insbesondere für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ keine offenkundige (patho-) physiologische Rationale für eine Effektmodifikation gibt, wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die Subgruppenmerkmale Ethnie I und Ethnie II waren die Subgruppen sehr klein (< 10 Patienten in mind. einem Behandlungsarm), sodass die Interaktion nicht adäquat interpretierbar ist. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges‘ g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	161	13,7 (23,1)	7,4 (1,6)	189	10,6 (21,6)	-0,0 (1,4)	7,4 (3,5; 11,3) <0,001	0,40 (0,19; 0,61)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,036*
M0/ M1a/ M1b	70	7,1 (16,9)	6,7 (2,3)	77	5,6 (16,6)	-5,4 (2,1)	12,1 (6,3; 18,0) <0,001	0,67 (0,33; 1,00)	
M1c	91	18,7 (25,9)	8,6 (2,1)	112	14,0 (23,9)	4,8 (1,8)	3,8 (-1,3; 8,9) 0,148	0,20 (-0,07; 0,48)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Serumspiegel der LDH I									0,034*
≤ ULN	103	8,7 (18,6)	7,0 (1,9)	119	5,0 (14,8)	-3,6 (1,7)	10,6 (5,9; 15,3) <0,001	0,59 (0,33; 0,86)	
> ULN	58	22,4 (27,5)	9,4 (2,7)	67	19,4 (26,0)	7,4 (2,4)	1,9 (-4,6; 8,4) 0,562	0,10 (-0,25; 0,46)	
Serumspiegel der LDH II									0,003*
≤ 2 * ULN	141	12,3 (22,3)	7,8 (1,7)	165	8,1 (19,2)	-1,7 (1,5)	9,4 (5,4; 13,5) <0,001	0,52 (0,29; 0,75)	
> 2 * ULN	20	23,3 (26,7)	6,8 (4,3)	21	27,0 (25,0)	15,9 (4,4)	-9,1 (-20,6; 2,4) 0,122	-0,47 (-1,09; 0,15)	
PD-L1-Status I									0,049*
< 1 %	65	11,8 (20,8)	4,9 (2,4)	73	11,4 (21,7)	3,1 (2,2)	1,8 (-4,3; 7,8) 0,564	0,10 (-0,24; 0,43)	
≥ 1 %	76	13,6 (23,2)	7,8 (2,2)	104	10,3 (22,3)	-2,1 (1,8)	9,9 (4,6; 15,2) <0,001	0,55 (0,25; 0,85)	
PD-L1-Status II									0,032*
< 5 %	109	12,2 (21,1)	5,5 (1,9)	123	10,8 (22,4)	1,8 (1,7)	3,7 (-1,0; 8,3) 0,121	0,20 (-0,06; 0,46)	
≥ 5 %	32	14,6 (25,3)	9,6 (3,3)	54	10,5 (21,3)	-4,0 (2,4)	13,6 (5,8; 21,4) <0,001	0,75 (0,30; 1,21)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Appetitminderung Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH I, Serumspiegel der LDH II, PD-L1-Status I und PD-L1-Status II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I), ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II), PD-L1-Status ≥ 1 % (PD-L1-Status I) und ≥ 5 % (PD-L1-Status II) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), > ULN (Serumspiegel der LDH I), > 2* ULN (Serumspiegel der LDH II), PD-L1-Status < 1 % (PD-L1-Status I) und < 5 % (PD-L1-Status II) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Obstipation **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	161	10,4 (19,8)	2,3 (1,3)	190	9,5 (20,9)	-0,3 (1,2)	2,6 (-0,3; 5,6) 0,080	0,19 (-0,02; 0,40)	
Altersgruppe I									0,019*
< 65 Jahre	79	9,3 (18,4)	-0,2 (1,7)	105	7,6 (18,6)	0,6 (1,5)	-0,8 (-4,9; 3,3) 0,695	-0,06 (-0,35; 0,23)	
≥ 65 Jahre	82	11,4 (21,1)	4,7 (1,7)	85	11,8 (23,4)	-1,5 (1,6)	6,3 (2,0; 10,5) 0,004	0,44 (0,14; 0,75)	
Altersgruppe II									0,031*
< 65 Jahre	79	9,3 (18,4)	-0,3 (1,7)	105	7,6 (18,6)	0,6 (1,5)	-0,8 (-4,9; 3,3) 0,694	-0,06 (-0,35; 0,23)	
≥ 65 - < 75 Jahre	57	9,9 (19,9)	5,2 (2,0)	58	9,8 (21,6)	-2,8 (1,9)	8,0 (2,9; 13,2) 0,002	0,57 (0,19; 0,94)	
≥ 75 Jahre	25	14,7 (23,7)	3,6 (2,9)	27	16,0 (26,7)	1,2 (2,7)	2,5 (-5,2; 10,1) 0,529	0,17 (-0,37; 0,72)	
Geschlecht									0,046*
Männlich	107	10,3 (19,6)	3,4 (1,5)	123	7,0 (18,2)	-1,4 (1,3)	4,8 (1,2; 8,4) 0,010	0,34 (0,08; 0,60)	
Weiblich	54	10,5 (20,3)	0,2 (2,1)	67	13,9 (24,7)	1,8 (1,8)	-1,6 (-6,7; 3,5) 0,542	-0,11 (-0,47; 0,25)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Obstipation Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**
Raucher									0,013*
Ja	71	8,9 (16,9)	7,8 (1,8)	80	10,4 (21,6)	0,2 (1,6)	7,6 (3,2; 11,9) <0,001	0,55 (0,23; 0,88)	
Nein	81	11,5 (21,8)	-0,8 (1,7)	99	8,1 (18,5)	-0,9 (1,5)	0,1 (-3,9; 4,1) 0,956	0,01 (-0,29; 0,30)	
Serumspiegel der LDH I									<0,001*
≤ ULN	103	8,7 (17,4)	4,3 (1,5)	120	5,0 (14,7)	-2,7 (1,3)	7,0 (3,4; 10,5) <0,001	0,51 (0,24; 0,78)	
> ULN	58	13,2 (23,3)	-1,2 (2,0)	67	17,9 (27,4)	4,7 (1,9)	-5,9 (-11,0; -0,9) 0,020	-0,41 (-0,77; -0,06)	

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe I, Altersgruppe II, Geschlecht, Raucher und Serumspiegel der LDH I lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen ja (Raucher) und ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre (Altersgruppe I), < 65 Jahre, ≥ 65 - < 75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre (Altersgruppe II), männlich bzw. weiblich (Geschlecht), nein (Raucher) und > ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten sich konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Da es für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ keine offenkundige (patho-)physiologische Rationale für eine Effektmodifikation gibt, wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges‘ g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests[2]**
Alle Patienten	161	5,4 (14,9)	4,1 (0,9)	189	3,9 (10,7)	-1,2 (0,8)	5,2 (3,1; 7,4) <0,001	0,51 (0,30; 0,72)	
Serumspiegel der LDH II									0,041*
≤ 2 * ULN	141	4,3 (12,5)	4,5 (0,9)	165	3,8 (10,7)	-1,5 (0,8)	6,0 (3,8; 8,3) <0,001	0,59 (0,37; 0,82)	
> 2 * ULN	20	13,3 (25,1)	1,3 (2,5)	21	3,2 (10,0)	2,7 (2,5)	-1,4 (-8,2; 5,4) 0,679	-0,13 (-0,74; 0,49)	

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenz-intervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktions-tests(2)**

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalyse nach Serumspiegel der LDH II lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Für die Subgruppe ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte sich konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für den Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen fanden.

Fazit Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für keine der jeweiligen Subgruppenanalysen lagen Effektmodifikationen vor.

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

Studie CA209-067

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]**
Subgruppe	**Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** [MMRM]
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,030*
Altersgruppe I	0,157
Altersgruppe II	0,270
Geschlecht	0,580
Ethnie I	0,805
Ethnie II	0,761
Region	0,501
ECOG Performance Status	0,363
Hirnmetastasen	0,010*
Raucher	0,264
Serumspiegel der LDH I	0,275
Serumspiegel der LDH II	0,182
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,349
PD-L1-Status I	0,223
PD-L1-Status II	0,052
PD-L1-Status III	0,046*

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests(1)**
Subgruppe	**Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS** [MMRM]
AJCC = American Joint Committee on Cancer; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; VAS = Visueller Analogskalenwert (1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).	

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests(2)**
Alle Patienten	161	73,2 (19,7)	-4,6 (1,2)	189	75,1 (18,9)	-0,8 (1,1)	-3,7 (-6,6; -0,8) 0,012	-0,27 (-0,48; -0,06)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,030*
M0/ M1a/ M1b	70	75,5 (18,8)	-5,9 (1,7)	77	78,4 (13,8)	1,5 (1,6)	-7,4 (-11,8; -3,0) <0,001	-0,54 (-0,87; -0,21)	
M1c	91	71,4 (20,2)	-3,7 (1,6)	112	72,9 (21,4)	-2,7 (1,4)	-1,0 (-4,8; 2,8) 0,621	-0,07 (-0,35; 0,21)	
Hirnmetastasen									0,010*
ja	7	63,7 (26,2)	2,9 (5,2)	3	83,0 (2,6)	-16,7 (7,6)	19,7 (1,6; 37,7) 0,033	1,33 (-0,14; 2,80)	
nein	154	73,6 (19,3)	-4,9 (1,2)	186	75,0 (19,0)	-0,5 (1,1)	-4,3 (-7,2; -1,4) 0,004	-0,32 (-0,53; -0,10)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests(2)**
PD-L1-Status III									0,046*
< 10 %	115	73,4 (18,5)	-3,4 (1,4)	134	73,5 (19,4)	-1,9 (1,3)	-1,6 (-5,0; 1,9) 0,378	-0,11 (-0,36; 0,14)	
≥ 10 %	26	74,3 (24,1)	-6,9 (2,8)	42	79,1 (16,9)	2,4 (2,2)	-9,3 (-16,1; -2,5) 0,007	-0,66 (-1,17; -0,16)	

CRF = Case Report Form; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Hirnmetastasen und PD-L1-Status III lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und < 10 % bzw. ≥ 10 % (PD-L1-Status III) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Subgruppenmerkmal M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte sich ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen war die Subgruppe sehr klein (< 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) sodass die Interaktion nicht adäquat interpretierbar ist. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie CA209-067

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]					
Subgruppe	**Gesundheitlicher Status insgesamt**	**Physikalische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,025*	0,010*	0,008*	0,135	0,161	0,059
Altersgruppe I	0,178	0,738	0,712	0,046*	0,111	0,354
Altersgruppe II	0,162	0,943	0,930	0,134	0,231	0,575
Geschlecht	0,561	0,443	0,327	0,284	0,252	0,893
Ethnie I	0,239	0,808	0,772	0,938	0,922	0,097
Ethnie II	0,257	0,961	0,836	0,789	0,912	0,084
Region	0,179	0,458	0,358	0,705	0,310	0,055
ECOG Performance Status	0,605	0,386	0,398	0,261	0,327	0,426
Hirnmetastasen	0,306	0,310	0,312	0,805	0,921	0,712
Raucher	0,968	0,577	0,458	0,979	0,570	0,840

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30** [MMRM]					
Subgruppe	**Gesundheitlicher Status insgesamt**	**Physikalische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Serumspiegel der LDH I	0,711	0,030*	0,032*	0,229	0,212	0,709
Serumspiegel der LDH II	0,247	0,135*	0,049*	0,300	0,426	0,822
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,753	0,226	0,282	0,854	0,770	0,436
PD-L1-Status I	0,211	0,022*	0,087	0,277	0,120	0,025*
PD-L1-Status II	0,185	0,029*	0,120	0,244	0,114	0,035*
PD-L1-Status III	0,094	0,102	0,056	0,336	0,260	0,018*

AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 gesundheitlicher Status insgesamt Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests(2)**
Alle Patienten	161	69,5 (22,5)	-7,7 (1,3)	190	75,1 (19,2)	-3,5 (1,1)	-4,2 (-7,3; -1,2) 0,006	-0,29 (-0,50; -0,08)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,025*
M0/ M1a/ M1b	70	74,5 (21,7)	-9,4 (1,8)	77	77,2 (17,5)	-1,2 (1,6)	-8,2 (-12,7; -3,6) <0,001	-0,57 (-0,91; -0,24)	
M1c	91	65,6 (22,5)	-6,4 (1,7)	113	73,7 (20,3)	-5,2 (1,4)	-1,2 (-5,2; 2,8) 0,546	-0,08 (-0,36; 0,19)	

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt gesundheitlicher Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalyse nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppe M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Die Subgruppe M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) zeigte konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen für den Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests[2]**
Alle Patienten	161	83,8 (20,6)	-7,9 (1,2)	189	86,8 (18,6)	-4,0 (1,2)	-3,9 (-6,7; -1,1) 0,007	-0,29 (-0,50; -0,08)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,010*
M0/ M1a/ M1b	70	87,2 (17,7)	-8,8 (1,7)	77	89,4 (15,4)	-0,8 (1,6)	-8,1 (-12,3; -3,8) <0,001	-0,61 (-0,94; -0,28)	
M1c	91	81,2 (22,3)	-7,4 (1,6)	112	84,9 (20,3)	-6,7 (1,4)	-0,7 (-4,4; 2,9) 0,694	-0,06 (-0,33; 0,22)	
Serumspiegel der LDH I									0,030*
≤ ULN	103	88,2 (15,7)	-7,6 (1,4)	119	91,1 (14,1)	-1,4 (1,3)	-6,3 (-9,7; -2,8) <0,001	-0,48 (-0,75; -0,21)	
> ULN	58	76,1 (25,6)	-9,2 (2,0)	67	78,8 (22,8)	-9,4 (1,8)	0,2 (-4,5; 4,8) 0,949	0,01 (-0,34; 0,36)	
PD-L1-Status I									0,022*
< 1 %	65	84,5 (20,1)	-5,9 (1,8)	73	84,5 (22,6)	-6,5 (1,7)	0,6 (-3,9; 5,1) 0,795	0,04 (-0,29; 0,38)	
≥ 1 %	76	84,8 (20,4)	-8,9 (1,7)	104	87,4 (15,7)	-2,5 (1,5)	-6,4 (-10,4; -2,5) 0,002	-0,48 (-0,78; -0,18)	

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 physikalische Funktion **Subgruppen**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI)** **p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests[2]**
PD-L1-Status II									0,029*
< 5 %	109	84,6 (20,6)	-6,9 (1,5)	123	86,2 (19,7)	-5,6 (1,4)	-1,3 (-4,7; 2,2) 0,476	-0,09 (-0,35; 0,16)	
≥ 5 %	32	85,0 (18,8)	-9,6 (2,5)	54	86,3 (16,9)	-0,7 (1,9)	-8,9 (-14,8; -3,0) 0,003	-0,66 (-1,10; -0,21)	

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert)

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind BRAF-Status, PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH I, PD-L1-Status I und PD-L1-Status II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) und PD-L1-Status ≥ 5 % (PD-L1-Status II) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), > ULN (Serumspiegel der LDH I), PD-L1-Status < 1 % bzw. ≥ 1 % (PD-L1-

Status I) und PD-L1-Status < 5 % (PD-L1-Status II) zeigten sich konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests[2]**
Alle Patienten	161	83,2 (24,9)	-13,3 (1,8)	189	83,9 (24,0)	-6,5 (1,7)	-6,8 (-10,9; -2,6) 0,002	-0,34 (-0,55; -0,13)	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF									0,008*
M0/ M1a/ M1b	70	88,1 (21,6)	-14,6 (2,5)	77	87,0 (21,1)	-1,3 (2,4)	-13,3 (-19,6; -6,9) <0,001	-0,67 (-1,01; -0,34)	
M1c	91	79,5 (26,7)	-12,8 (2,3)	112	81,7 (25,7)	-11,0 (2,1)	-1,9 (-7,4; 3,6) 0,504	-0,09 (-0,37; 0,18)	
Serumspiegel der LDH I									0,032*
≤ ULN	103	87,7 (20,5)	-12,7 (2,1)	119	89,4 (19,7)	-2,8 (2,0)	-9,9 (-15,0; -4,8) <0,001	-0,51 (-0,78; -0,24)	
> ULN	58	75,3 (29,8)	-15,5 (2,9)	67	73,9 (27,9)	-15,2 (2,8)	-0,3 (-7,4; 6,7) 0,927	-0,02 (-0,37; 0,34)	
Serumspiegel der LDH II									0,049*
≤ 2 * ULN	141	84,5 (24,0)	-12,7 (1,9)	165	85,2 (23,6)	-4,9 (1,7)	-7,8 (-12,1; -3,4) <0,001	-0,40 (-0,62; -0,17)	
> 2 * ULN	20	74,2 (29,4)	-19,6 (4,6)	21	73,0 (25,5)	-25,0 (4,7)	5,4 (-6,9; 17,7) 0,392	0,26 (-0,35; 0,88)	

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Inter-aktions-tests(2)**

CRF = Case Report Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt physikalische Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF) und ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigten klinisch relevante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie. Für die Subgruppen M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), > ULN (Serumspiegel der LDH I) und ≤ 2 * ULN bzw. > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten sich konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen für den Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests[2]**
Alle Patienten	161	74,6 (19,1)	1,7 (1,2)	190	79,4 (18,1)	4,7 (1,1)	-3,0 (-5,7; -0,3) 0,029	-0,23 (-0,44; -0,02)	
Altersgruppe I									0,046*
< 65 Jahre	79	73,8 (18,5)	2,4 (1,6)	105	78,3 (16,7)	2,9 (1,3)	-0,5 (-4,2; 3,2) 0,782	-0,04 (-0,33; 0,25)	
≥ 65 Jahre	82	75,4 (19,8)	1,1 (1,5)	85	80,9 (19,7)	7,1 (1,5)	-6,0 (-9,8; -2,1) 0,003	-0,47 (-0,77; -0,16)	

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe I lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor. Alle Subgruppen zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen für den Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen fanden.

Fazit Endpunkt kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation

Für keine der Subgruppenanalysen lag eine Effektmodifikation, definiert durch einen p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05, vor.

Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen für den Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) (MMRM)

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests[2]**
Alle Patienten	161	82,9 (22,7)	-5,1 (1,5)	190	84,2 (22,7)	-1,4 (1,4)	-3,7 (-7,2; -0,2) 0,037	-0,22 (-0,43; -0,01)	
PD-L1-Status I									0,025*
< 1 %	65	83,1 (22,9)	-4,9 (2,3)	73	83,1 (23,8)	-6,9 (2,1)	2,0 (-3,7; 7,7) 0,492	0,12 (-0,22; 0,45)	
≥ 1 %	76	83,6 (22,5)	-5,4 (2,1)	104	84,6 (22,5)	1,2 (1,8)	-6,6 (-11,7; -1,6) 0,009	-0,39 (-0,69; -0,09)	
PD-L1-Status II									0,035*
< 5 %	109	82,1 (23,2)	-4,8 (1,8)	123	84,0 (22,4)	-4,5 (1,7)	-0,4 (-4,8; 4,0) 0,874	-0,02 (-0,28; 0,24)	
≥ 5 %	32	87,5 (20,3)	-6,3 (3,1)	54	84,0 (24,4)	3,4 (2,4)	-9,6 (-17,0; -2,2) 0,011	-0,56 (-1,01; -0,12)	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion Subgruppen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**	**p-Wert des Interaktionstests(2)**
PD-L1-Status III									0,018*
< 10 %	115	82,5 (23,3)	-4,7 (1,8)	135	83,7 (22,3)	-4,1 (1,6)	-0,6 (-4,8; 3,7) 0,794	-0,03 (-0,28; 0,22)	
≥ 10 %	26	87,2 (19,0)	-7,2 (3,4)	42	84,9 (25,5)	4,5 (2,6)	-11,7 (-20,0; -3,5) 0,005	-0,69 (-1,19; -0,18)	

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind PD-L1-Status, Metastasierung zu Studienbeginn und Werte zu Studienbeginn. Der Tag in der Studie, an dem die Werte erhoben wurden, wurde als zufälliger Effekt ins Modell integriert; die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein. Daten bis zur Woche 151 gingen ins Modell ein. Wenn eine Kovariate ein Subgruppenmerkmal war, wurde sie aus dem Modell entfernt. Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi.

(2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach PD-L1-Status I, PD-L1-Status II und PD-L1-Status III lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Alle Subgruppen zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Studie CA209-067

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Verträglichkeit – Studie CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Verträglichkeit – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**			
Subgruppe	**Jegliches UE**	**UE Grad 3-4**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF	0,8357	0,0835	0,0703	0,0310*
Altersgruppe I	0,6890	0,2310	0,1281	0,0009*
Altersgruppe II	0,9032	0,2369	0,3141	0,0040*
Geschlecht	0,7557	0,6902	0,1434	0,2777
Ethnie I	0,7845	0,7287	0,9379	0,9830
Ethnie II	0,8475	0,8773	0,8409	0,9809
Region	0,5212	0,4783	0,6126	0,9909
ECOG Performance Status	0,7231	0,6336	0,2548	0,4188
Hirnmetastasen	0,0431*	0,5268	0,5901	0,9827
Raucher	0,1850	0,2378	0,6793	0,6959
Serumspiegel der LDH I	0,0465*	0,0550	0,2648	0,0379*
Serumspiegel der LDH II	0,0955*	0,0004*	0,1433	0,0395*
Stadium der Erkrankung nach AJCC	0,5277	0,2167	0,1684	0,3036
PD-L1-Status I	0,6313	0,2551	0,9787	0,9457
PD-L1-Status II	0,9860	0,2333	0,4177	0,4207
PD-L1-Status III	0,9812	0,4448	0,9928	0,5420

Studie CA209-067 **36-Monats-Datenschnitt vom 24.05.2017**	**p-Wert des Interaktionstests[(1)]** **Verträglichkeit – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung**			
Subgruppe	**Jegliches UE**	**UE Grad 3-4**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Laktatdehydrogenase; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis (1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).				

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Jegliches UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
Jegliches UE Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)[(1)] p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests[(3)(4)]**
Alle Patienten	212	210 (99,1)	0,23 (0,16; 0,30)	215	212 (98,6)	0,36 (0,26; 0,46)	1,436 (1,180; 1,747) 0,0002	
Hirnmetastasen								0,0431*
ja	8	8 (100,0)	0,18 (0,03; 0,56)	5	5 (100,0)	0,10 (0,03; 0,26)	0,384 (0,108; 1,369) 0,1490	
nein	204	202 (99,0)	0,23 (0,16; 0,30)	210	207 (98,6)	0,41 (0,30; 0,49)	1,457 (1,194; 1,777) 0,0002	
Serumspiegel der LDH I								0,0465*
≤ ULN	130	130 (100,0)	0,23 (0,13; 0,33)	133	132 (99,2)	0,46 (0,30; 0,53)	1,668 (1,298; 2,144) <0,0001	
> ULN	82	80 (97,6)	0,23 (0,20; 0,33)	79	77 (97,5)	0,23 (0,10; 0,36)	1,085 (0,789; 1,490) 0,5804	
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen. HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert)								

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
Jegliches UE Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1) p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)(4)**

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
(4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Jegliches UE – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen und Serumspiegel der LDH I lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppe ≤ ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigte konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppe > ULN (Serumspiegel der LDH I) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen war die Subgruppe sehr klein (< 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) sodass die Interaktion nicht adäquat interpretierbar ist. Daher wurde der Subgruppeneffekt als zufällig angesehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
UE Grad 3-4 Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)[(1)] p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests[(3)(4)]**
Alle Patienten	212	169 (79,7)	2,00 (1,64; 2,53)	215	125 (58,1)	10,61 (7,43; 17,94)	2,290 (1,811; 2,859) <0,0001	
Serumspiegel der LDH II								0,0004*
≤ 2 * ULN	184	148 (80,4)	2,10 (1,64; 2,56)	184	100 (54,3)	16,76 (9,69; 22,18)	2,729 (2,108; 3,533) <0,0001	
> 2 * ULN	28	21 (75,0)	1,54 (1,05; 3,65)	28	22 (78,6)	1,54 (1,38; 5,06)	0,910 (0,497; 1,666) 0,7675	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

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

HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
(4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt UE Grad 3-4 – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalyse nach Serumspiegel der LDH II lag mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation vor.

Die Subgruppe ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppe > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Entfällt, da sich für die Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen fanden.

Fazit Endpunkt SUE – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für keine der Subgruppenanalysen lagen Effektmodifikationen, definiert durch einen p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05, vor.

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivo+Ipi			**Nivo**			**Nivo+Ipi vs. Nivo**	
Therapie-abbruch wegen UE **Subgruppen**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)[1]** **p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests[3][4]**
Alle Patienten	212	97 (45,8)	15,05 (7,06; 34,53)	215	31 (14,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,251 (2,833; 6,377) <0,0001	
Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF								0,0310*
M0/ M1a/ M1b	86	45 (52,3)	9,92 (3,71; 35,48)	89	9 (10,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	7,636 (3,720; 15,672) <0,0001	
M1c	126	52 (41,3)	29,96 (11,04; N.A.)	126	22 (17,5)	N.A. (34,43; N.A.)	2,901 (1,761; 4,780) <0,0001	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
Therapie-abbruch wegen UE **Subgruppen**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)[1]** **p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests[3][4]**
Altersgruppe I								0,0009*
< 65 Jahre	112	54 (48,2)	9,00 (2,96; N.A.)	119	8 (6,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	9,732 (4,625; 20,480) <0,0001	
≥ 65 Jahre	100	43 (43,0)	15,18 (12,65; 34,53)	96	23 (24,0)	N.A. (27,63; N.A.)	2,359 (1,419; 3,923) 0,0007	
Altersgruppe II								0,0040*
< 65 Jahre	112	54 (48,2)	9,00 (2,96; N.A.)	119	8 (6,7)	N.A. (N.A.; N.A.)	9,732 (4,625; 20,480) <0,0001	
≥ 65 - < 75 Jahre	69	30 (43,5)	15,18 (12,65; 36,37)	64	15 (23,4)	N.A. (14,36; N.A.)	2,396 (1,286; 4,463) 0,0045	
≥ 75 Jahre	31	13 (41,9)	13,11 (3,68; N.A.)	32	8 (25,0)	N.A. (26,41; N.A.)	2,196 (0,906; 5,322) 0,0742	
Serumspiegel der LDH I								0,0379*
≤ ULN	130	61 (46,9)	23,92 (9,92; 36,37)	133	13 (9,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	6,581 (3,611; 11,994) <0,0001	
> ULN	82	36 (43,9)	5,19 (3,12; N.A.)	79	16 (20,3)	34,43 (14,36; N.A.)	2,693 (1,491; 4,862) 0,0006	
Serumspiegel der LDH II								0,0395*
≤ 2 * ULN	184	88 (47,8)	13,96 (5,78; 32,00)	184	24 (13,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	5,176 (3,290; 8,141) <0,0001	
> 2 * ULN	28	9 (32,1)	34,53 (2,73; N.A.)	28	5 (17,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,550 (0,516; 4,658) 0,4314	

	Nivo+Ipi			Nivo			Nivo+Ipi vs. Nivo	
Therapie-abbruch wegen UE **Subgruppen**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1)** **p-Wert**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)(4)**

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende

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

CRF = Case Report Form; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; SUE = schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normalwert); 2 * ULN = 2-facher ULN

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
(2) Unstratifizierter Log-rank Test.
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
(4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2)

Für die Subgruppenanalysen nach Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF, Altersgruppe I, Altersgruppe II; Serumspiegel der LDH I und Serumspiegel der LDH II lagen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 Effektmodifikationen vor.

Die Subgruppen M0/ M1a/ M1b bzw. M1c (Metastasierung zu Studienbeginn lt. CRF), < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre (Altersgruppe I), < 65 Jahre bzw. ≥ 65 - < 75 Jahre (Altersgruppe II), ≤ ULN bzw. > ULN (Serumspiegel der LDH I) und ≤ 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten konsistent zur BRAFwt-Teilpopulation statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Subgruppen ≥ 75 Jahre (Altersgruppe II) und > 2 * ULN (Serumspiegel der LDH II) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen lagen keine Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.4 D3: Vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit patientenindividueller Therapie

Für die Fragestellung D3 wurden keine Daten dargestellt, da keine relevante RCT für einen direkten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bei vorbehandelten Patienten identifiziert werden konnte. Ein indirekter Vergleich konnte und wurde nicht durchgeführt. In den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 wurden auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. In der Studie CA209-170 ist der Anteil nicht bekannt und Analysen zu dieser Teilpopulation wurden auch nicht publiziert. Bei der Studie CA209-038 handelt es sich um so geringe Fallzahlen (≤ 20 % der schon geringen Patientenzahl), dass auf eine separate Darstellung verzichtet wird.

Nach Ansicht von B-MS sind Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib ebenfalls geeignete Vergleichstherapien für vorbehandelte Patienten. Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab wurde zudem unter anderem auf Grundlage des in der RCT CA209-067 durchgeführten Vergleichs mit Nivolumab von der EMA zugelassen, und zwar unabhängig vom Vorbehandlungsstatus. Somit ist die Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten für den Einsatz der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab nicht relevant, da für beide Fragestellungen die gleiche Datengrundlage gilt.

Dementsprechend gelten obige Ausführungen zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu Fragestellung D (Gesamtpopulation) analog auch für Fragestellung D3.

4.3.1.3.5 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.

Für die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom werden im vorliegenden Dossier die beiden RCT CA209-067 und CA209-038 herangezogen. Die Prüfarzt-gesponserte Studie CA209-170, in der therapienaive und systemisch vorbehandelte, in jedem Falle aber Immunonkologika-naive Patienten mit Hirnmetastasen untersucht werden, wird, wo möglich, ergänzend dargestellt.

Studie CA209-067

In der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie CA209-067 wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab und der Nivolumab-Monotherapie im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht. Die Studie war für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab nicht vorab geplant und somit waren weder die Fallzahlplanung noch die Auswertungszeitpunkte auf diesen Vergleich ausgelegt.

Nach Ansicht von B-MS ist eine Unterteilung der Gesamtpopulation nach Teilpopulationen nicht gerechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2.1). Aufgrund der höheren Aussagesicherheit durch eine größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens somit unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus und wird durch die Gesamtpopulation abgeleitet. Die Ergebnisse für die vom G-BA für das vorliegende Dossier definierten Teilpopulationen werden ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3).

Studie CA209-038

In der offenen, explorativen Phase-I-Studie CA209-038 wurde der Einfluss der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie mit Nivolumab auf die Pharmakodynamik immunmodulatorischer Biomarker in Tumorbiopsien untersucht. Die Erhebung von Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten war sekundäres Ziel dieser Studie. In diesem Dossier werden nur die Studienteile herangezogen, die randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden (Studienteil 3 und 4). Die in diesen Studienteilen untersuchte Gesamtpopulation umfasst Patienten mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor und mit BRAF-V600-mutiertem Tumor sowie sowohl nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten. Eine Vorbehandlung mit einem CTLA-4-inhibierenden oder anderweitigen Antikörper, der die Co-Stimulation von

T-Zellen reguliert (z.B. PD-1-Inhibierung), war nicht erlaubt, der Anteil vorbehandelter Patienten war ≤ 20 %.

Die Ergebnisse der BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) werden, um den Vorgaben des G-BA gerecht zu werden, ergänzend dargestellt.

Auf eine separate Analyse der vorbehandelten Patienten (Fragestellung D3) wurde verzichtet, da es sich um so geringe Fallzahlen (≤ 20 % der schon geringen Patientenzahl) handelt.

Studie CA209-170

In der offenen, randomisierten, kontrollierten Prüfarzt-gesponserten Phase-II-Studie CA209-170 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Nivolumab-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit asymptomatischen, nicht lokal vorbehandelten Hirnmetastasen untersucht. Die Gesamtpopulation umfasst sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor. Es wurden sowohl therapienaive Patienten als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen, sofern keine systemische Vorbehandlung innerhalb der letzten 28 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Baseline mehr durchgeführt wurde. Eine Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor mit oder ohne MEK-Inhibitor war nur zulässig, wenn ein intrakranialer Progress nachgewiesen werden konnte.

B-MS war an der Studie zwar finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung der Studie liegt aber bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf eine Publikation der Studienergebnisse. Darüber hinaus gehende Analysen sind daher nicht möglich. Dies gilt für alle Endpunkte. Der Anteil an vorbehandelten Patienten ist nicht bekannt. Aus der Publikation vorliegende Daten zu der Teilpopulation, der hinsichtlich einer Behandlung mit BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen therapienaiven Patienten, werden ergänzend dargestellt.

Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der RCT CA209-067 und CA209-038 für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) und die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zusammengefasst. Die Ergebnisse der Studie CA209-170 werden ergänzend dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS) – Meta-Analyse

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich keine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien CA209-067 und CA209-038 (p = 1,00). Da zwischen den beiden Studienteilen 3 und 4 der RCT CA209-038 ebenfalls keine beträchtliche Heterogenität vorliegt (p = 0,29), wurde die gepoolte Analyse der beiden Studienteile in der Meta-Analyse herangezogen. Die Studie CA209-170 wurde aufgrund des unklaren Vorbehandlungsstatus und einer möglichen Verzerrung durch eine Imbalance der Patientencharakteristika zu Studienbeginn hinsichtlich

der Anzahl an Hirnmetastasen und der Summe der Durchmesser extrakranialer Metastasen nicht für die Meta-Analyse herangezogen.

Der formale Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war in der Studie CA209-067 nicht prospektiv geplant (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), somit auch nicht Basis der Fallzahlplanung und auch nicht der Auswertungszeitpunkte. Einen prädefinierten Analysezeitpunkt gibt es daher für diesen Vergleich nicht. Wenn man die Fallzahlplanung in Studie CA209-067 für den Vergleich gegenüber Ipilimumab auch für diesen Vergleich zugrunde legt, so sind auf Basis der für den finalen Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse nur 73 % (48-Monats-Datenschnitt) der Ereignisse für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht.

Die geplante Analyse der CA209-067 zum Gesamtüberleben war mit einer Power von 99 % geplant, und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab zeigte deutliche Überlegenheit gegenüber Ipilimumab. Die jetzige Analyse in der Studie CA209-067 hat eine Power von ca. 30 %. Für den Vergleich der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab ist ein positiver Trend zugunsten der Kombinationstherapie zu erkennen, HR = 0,848 (95 %-KI: 0,679; 1,059). Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich deutlich nach 12 Monaten, die Anzahl Todesfälle nimmt pro Datenschnitt im Nivolumab-Arm stärker zu als im Kombinationsarm, die HR über die Zeit waren ab Monat drei dauerhaft kleiner als eins.

Auch die RCT CA209-038 weist für den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab aufgrund der geringen Patientenzahlen nur eine geringe Power auf. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent zu den Ergebnissen der RCT CA209-067 und lassen sich mit diesen in Meta-Analysen zusammenfassen (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Daher ist davon auszugehen, dass sich das nicht signifikante Ergebnis ausschließlich mit der fehlenden Power begründen lässt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.2). Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch den 48-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lässt, auszugleichen, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich zu den üblichen 95 %-Konfidenzintervallen auch die 85 %-Konfidenzintervalle betrachtet.

Das HR liegt in der Meta-Analyse bei 0,848 (95 %-KI: (0,684; 1,052); 85 %-KI: (0,724; 0,993)) und zeigt somit einen deutlichen numerischen Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Bei ergänzender Betrachtung des 85 %-KIs zeigt sich sogar ein statistisch signifikantes Ergebnis und bestätigt somit den Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie im Gesamtüberleben.

Auch die weiteren Ergebnisse der Einzelstudien bestätigen die Überlegenheit der Kombinationstherapie:

Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-067

Für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) zeigte sich ein deutlich positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab, der sich pro Datenschnitt stetig verbesserte: HR (36-Monats-Datenschnitt) = 0,858 (95 %-KI: 0,683; 1,079); HR (48-Monats-Datenschnitt) = 0,848 (95 %-KI: (0,679; 1,059); 85 %-KI: (0,721; 0,998)) (Tabelle 4-26). Auch hier wird bei Betrachtung der 85 %-KIs zum Ausgleich der geringen Power statistische Signifikanz erreicht. Für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) zeigte sich ein konsistentes Bild: HR (36-Monats-Datenschnitt) = 0,901 (95 %-KI: 0,691; 1,176); HR (48-Monats-Datenschnitt) = 0,884 (95 %-KI: (0,681; 1,147); 85 %-KI: (0,730; 1,071)) (Tabelle 4-103). Aufgrund der noch geringeren Power in den Subgruppen sind hier erwartungsgemäß die Konfidenzintervalle noch breiter. Die mediane Überlebenszeit wurde in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe für die Gesamtpopulation noch nicht erreicht und war für beide Behandlungsarme der BRAFwt-Teilpopulation sowie die Nivolumab-Gruppe der Gesamtpopulation noch nicht sicher schätzbar, was die Unreife der Daten unterstreicht.

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation zeigten sich bei den 48-Monats-Überlebensraten numerische Vorteile für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab: Gesamtpopulation: 53,1 % (95 %-KI: 47,3; 58,5) vs. 46,5 % (95 %-KI: 40,8; 51,9); BRAFwt-Teilpopulation: 49,1 % (95 %-KI: 42,1; 55,7) vs. 44,2 % (95 %-KI: 37,4; 50,7) (Tabelle 4-27, Tabelle 4-104).

In der Analyse der HR über die Zeit bis Monat 42 zeigte sich für die Gesamtpopulation ab Monat drei und für die BRAFwt-Teilpopulation ab Monat acht ein HR kleiner als 1 und damit zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Abbildung 4-3, Abbildung 4-52). Bei Betrachtung der ergänzend dargestellten Analyse der HR über die Zeit mit 85 %-Konfidenzintervallen lag nach 18 Monaten die obere Grenze des 85 %-KI erstmalig unter 1, überschreitet aber im späteren Zeitverlauf diese Grenze wieder aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen pro Zeitpunkt (Abbildung 4-4, Abbildung 4-53).

Auch die Zusatzanalysen bestätigen den positiven Trend beim Gesamtüberleben:

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich für die Gesamtpopulation nach 36 Monaten Beobachtungsdauer ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab: 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,97). Dies bedeutet, dass das Risiko für Progression oder Tod durch die Behandlung mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab um 21 % gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab gesenkt wurde (Tabelle 4-28). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Gesamtpopulation in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe 11,50 Monate (95 %-KI: 8,74; 19,32) und in der Nivolumab-Gruppe 6,93 Monate (95 %-KI: 5,13; 9,69). Die Patienten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe wiesen daher im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 4,57 Monaten gegenüber den Patienten in der Nivolumab-Gruppe auf. Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab = 0,86 (95 %-KI: 0,67; 1,10) (Tabelle 4-105).

Für die Prüfarzt-bestätigte Objektive Ansprechrate zeigte sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab: RR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab = 1,31 (95 %-KI: 1,13; 1,53). Während sich bei 183 der 314 Nivolumab+Ipilimumab-Patienten (58,3 % (95 %-KI: 52,6; 63,8)) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 140 der 316 Nivolumab-Patienten der Fall (44,3 % (95 %-KI: 38,7; 50,0)) (Tabelle 4-29, Tabelle 4-30).

Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ein konsistentes Bild: RR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab = 1,15 (95 %-KI: 0,96; 1,38). Während sich bei 115 der 213 Nivolumab+Ipilimumab-Patienten (54,0 % (95 %-KI: 47,0; 60,8)) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 101 der 216 Nivolumab-Patienten der Fall (46,8 % (95 %-KI: 40,0; 53,6)) (Tabelle 4-106, Tabelle 4-107).

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation war die ARR vorteilhaft für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für die Gesamtpopulation betrug die ARR durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab 0,14 (95 %-KI: 0,06; 0,21). Dies beinhaltet 19,4 % vs. 16,5 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 38,9 % vs. 27,8 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab, respektive (Tabelle 4-29, Tabelle 4-30). Für die BRAFwt-Teilpopulation betrug die ARR durch Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab 0,07 (95 %-KI: -0,02; 0,16). Dies beinhaltet 17,8 % vs. 18,1 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 26,2 % vs. 28,7 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab, respektive (Tabelle 4-106, Tabelle 4-107).

Insgesamt zeigt sich ein konsistentes Bild über alle Analysen und zusätzlichen Endpunkte hinweg. Es zeigt sich somit ein Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab beim Gesamtüberleben.

Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-038

Auch die Ergebnisse der Studie CA209-038 bestätigen den in der Studie CA209-067 beobachteten positiven Trend. Da zwischen den beiden Studienteilen 3 und 4 keine beträchtliche Heterogenität vorliegt (p = 0,29) (Abbildung 4-13), und der Einschluss von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen auch in der Studie CA209-067 erlaubt war, wurden die beiden Studienteile gepoolt analysiert und in die Meta-Analyse eingeschlossen: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab = 0,855 (95 %-KI: 0,358; 2,040) (Tabelle 4-31).

Für die BRAFwt-Teilpopulation trat im Nivolumab+Ipilimumab-Arm des Studienteils 4 bislang kein Ereignis ein, sodass kein HR schätzbar ist. Somit ist auch eine Meta-Analyse der Studienteile 3 und 4 nicht möglich. Bei Betrachtung der gepoolten Analyse der Studienteile 3 und 4 zeigte sich hier ebenfalls ein konsistentes Bild: HR = 0,53 (95 %-KI: 0,16; 1,76) (Tabelle 4-108). Die mediane Überlebenszeit wurde bisher in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) und in der Nivolumab-Gruppe für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) des Studienteils 3 sowie für beide Behandlungsgruppen des Studienteils 4 noch nicht erreicht. In der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe der Gesamt-

population und der Nivolumab-Gruppe der BRAFwt-Teilpopulation war die mediane Überlebenszeit noch nicht sicher schätzbar.

Für die 12-Monats-Überlebensrate zeigte sich für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 88,6 % (95 %-KI: 72,4; 95,5) ein numerischer Vorteil von 14 % gegenüber der Nivolumab-Gruppe mit 74,6 % (95 %-KI: 49,2; 88,6). Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich ebenfalls für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 93,8 % (95 %-KI: 63,2; 99,1) ein numerischer Vorteil von 17,6 % gegenüber der Nivolumab-Gruppe mit 76,2 % (95 % KI: 42,7; 91,7) (Tabelle 4-108, Tabelle 4-109).

Hervorzuheben ist, dass sich, mit allen Limitationen durch die kleinen Patientenzahlen, insbesondere für die Patienten mit Hirnmetastasen des Studienteils 4, die durch eine infauste Prognose charakterisiert sind, ein deutlicher Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zeigte: HR = 0,39 (95 %-KI: 0,07; 2,15) (Tabelle 4-31). Für die BRAFwt-Teilpopulation konnte das Hazard Ratio noch nicht geschätzt werden, da zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Nivolumab+Ipilimumab-Arm noch kein Ereignis aufgetreten war (Tabelle 4-108).

Gesamtüberleben (OS) – Studie CA209-170

Auch die RCT CA209-170 weist für den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab aufgrund der geringen Patientenzahlen nur eine geringe Power auf. Es zeigte sich im Vergleich zu den Ergebnissen der CA209-038 für die Patienten mit Hirnmetastasen ein heterogenes Bild beim Gesamtüberleben. Eine Imbalance der Populationscharakteristika zu Studienbeginn hinsichtlich der Anzahl an Hirnmetastasen und der Summe der Durchmesser extrakranialer Metastasen kann eine Verzerrung in den Ergebnissen zum Gesamtüberleben bewirken. Auch ist der Anteil an vorbehandelten Patienten unklar.

Die Zusatzanalysen des intrakraniellen PFS jedoch belegen die gute Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen. Die Endpunkte intrakranielles PFS und intrakranielles Ansprechen sind für Patienten mit Hirnmetastasen Endpunkte mit patientenrelevanter Bedeutung. Für diese Patientenpopulation ist die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab unabdingbar, da aufgrund ihrer infausten Prognose eine intrakraniell wirksame Therapie besonders notwendig ist. Die hier herangezogenen numerischen Vergleiche der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit der Nivolumab-Monotherapie zeigen somit für die Versorgungssituation von Patienten mit Hirnmetastasen relevante Effekte und werden ergänzend herangezogen, um die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab zu zeigen.

Für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) zeigte sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 17 Monaten kein Unterschied beim Gesamtüberleben (Tabelle 4-33).

Die mediane Zeit bis zum Eintreten einer intrakraniellen Progression betrug im Nivolumab-Arm 2,5 Monate (95 %-KI: 1,7; 2,8), während diese im Nivolumab+Ipilimumab-Arm noch nicht erreicht war (Tabelle 4-35).

Dies wird auch durch die Analyse des intrakraniellen Ansprechens bestätigt. So lag das Ansprechen in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 45,7 % deutlich höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 20,0 % (Tabelle 4-39). Demnach sprechen Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab intrakraniell rund doppelt so häufig auf die Therapie an als Patienten, die mit Nivolumab alleine behandelt werden.

Morbidität

Der Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) wurde nur in der RCT CA209-067 erhoben.

Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067

Für den Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) zeigte sich für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) mit dem MMRM nur für eine der neun Symptomskalen und für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) nur für zwei der neun Symptomskalen ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-44, Tabelle 4-113), da die untere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils oberhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von 0,2 lag:

- Diarrhoe:
  - Gesamtpopulation (Fragestellung D):
    mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,7 (95 %-KI: 2,9; 6,5); $p < 0,001$
    Hedges‘ g = 0,46 (95 %-KI: 0,30; 0,72)
  - BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):
    mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 5,2 (95 %-KI: 3,1; 7,4); $p < 0,001$
    Hedges‘ g = 0,51 (95 %-KI: 0,30; 0,72)
- Übelkeit und Erbrechen:
  - BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):
    mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 3,4 (95 %-KI: 2,0; 4,8); $p < 0,001$
    Hedges‘ g = 0,51 (95 %-KI: 0,30; 0,72)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist ein Umgang mit diesem UE in der klinischen Praxis durchaus möglich und üblich. Zudem wurde sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation der klinisch relevante Unterschied für Diarrhoe in den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und der Zeit bis zur bestätigten Ver-

schlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz nicht bestätigt (Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Abbildung 4-23, Tabelle 4-114, Tabelle 4-115, Abbildung 4-67).

In den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung bzw. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigten sich in CA209-067 für die Gesamtpopulation für die Symptomskalen Appetitminderung (nur Sensitivitätsanalyse 1) und finanzielle Schwierigkeiten statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Abbildung 4-24). Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse 1 für Fatigue ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-114) und in der Sensitivitätsanalyse 2 für Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-115, Abbildung 4-66, Abbildung 4-68). Für alle übrigen Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-VAS – Studie CA209-067

Für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) als auch für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) mit dem MMRM kein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie Nivolumab (Tabelle 4-50, Tabelle 4-119), da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von 0,2 lag.

In den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung bzw. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigten sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für BRAFwt-Teilpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-51, Tabelle 4-52, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27, Tabelle 4-120, Tabelle 4-121, Abbildung 4-70, Abbildung 4-71). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-VAS pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-28, Abbildung 4-72). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-VAS in CA209-067 relativ stabil über die Zeit. Es zeigte sich sowohl in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe als auch in der Nivolumab-Gruppe über einen langen Zeitraum jeweils keine Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS.

Lebensqualität

Der Endpunkt Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D) wurde nur in der RCT CA209-067 erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Studie CA209-067

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigten sich sowohl für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) als auch für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) mit dem MMRM keine klinisch relevanten Unterschiede (Tabelle 4-55, Tabelle 4-119), da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g jeweils nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag.

In den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigten sich für die Gesamtpopulation nur in der Sensitivitätsanalyse 1 für die Funktionsskala soziale Funktion sowie für die BRAFwt-Teilpopulation nur für die Funktionsskala Kognitive Funktion statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für alle übrigen Funktionsskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-56, Tabelle 4-120, Tabelle 4-57, Tabelle 4-121) und bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des gesundheitlichen Status insgesamt gemäß EORTC QLQ-C30 pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-36, Abbildung 4-80). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der gesundheitliche Status insgesamt relativ stabil.

Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D – Studie CA209-067

Für den Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) zeigten sich sowohl für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) als auch für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) mit dem MMRM keine klinisch relevanten Unterschiede (Tabelle 4-60, Tabelle 4-129), da die obere Grenze des 95 %-KI von Hedges‘ g nicht unterhalb der Relevanzschwelle für Hedges‘ g von -0,2 lag.

In den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung bzw. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz zeigten sich für die Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Abbildung 4-38). Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich lediglich in der Sensitivitätsanalyse 2, nicht jedoch in Sensitivitätsanalyse 1, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-130, Tabelle 4-131, Abbildung 4-82). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten somit insgesamt die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In der Sensitivitätsanalyse 3 wird der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn des EQ-5D-Index-Werts (utility score) pro Behandlungsarm dargestellt, berechnet mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und Wert zu Studienbeginn als Kovariate (Abbildung 4-39, Abbildung 4-83). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation blieb in beiden Behandlungsgruppen der EQ-5D-Index-Wert insgesamt stabil. Über den Zeitverlauf zeigte sich für beide Behandlungsgruppen jeweils keine deutliche Verschlechterung gegenüber den Werten zu Studienbeginn und zu einigen Zeitpunkten sogar eine leichte Verbesserung.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) – Meta-Analyse

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung wurde der Nutzen für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien CA209-067 und CA209-038 bewertet.

Für alle vier UE-Kategorien zeigten sich sowohl für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) als auch für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (Abbildung 4-47, Abbildung 4-48, Abbildung 4-49, Abbildung 4-50, Abbildung 4-90, Abbildung 4-91, Abbildung 4-92, Abbildung 4-93).

- Jegliches UE:
  Gesamtpopulation (Fragestellung D): HR = 1,37 (95 %-KI: 1,17; 1,60)
  BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2): HR = 1,39 (95 %-KI: 1,15; 1,68)

- UE Grad 3-4:
  Gesamtpopulation (Fragestellung D): HR = 2,72 (95 %-KI: 1,53; 4,83)
  BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2): HR = 2,37 (95 %-KI: 1,88; 2,99)

- SUE:
  Gesamtpopulation (Fragestellung D): HR = 2,71 (95 %-KI: 2,20; 3,34)
  BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2): HR = 2,95 (95 %-KI: 2,28; 3,81)

- Therapieabbruch wegen UE:
  Gesamtpopulation (Fragestellung D): HR = 3,84 (95 %-KI: 2,79; 5,27)
  BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2): HR = 4,12 (95 %-KI: 2,78; 6,10)

Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitäts- und Zusatzanalysen der Einzelstudien und die ergänzend herangezogenen Analysen der Verträglichkeitsendpunkte der Studie CA209-170 bestätigt.

Unerwünschte Ereignisse (UE) – Studie CA209-067

Für die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) und die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arznei-

mittelnebenwirkung (NW) zeigten sich in CA209-067 sowohl für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) als auch für die BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) gegenüber Nivolumab für alle vier UE- bzw. NW-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-66, Tabelle 4-69, Tabelle 4-135, Tabelle 4-138).

Jedoch zeigte sich in einer Analyse der UE über die Zeit sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAFwt-Teilpopulation, dass dieser Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab durch die Hinzugabe von Ipilimumab nur in den ersten vier Zyklen auftrat (Tabelle 4-67, Tabelle 4-136). Schon im Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und erreichte anteilsmäßig die Anzahl der neu auftretenden UE unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten drei Monaten. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen; die Anzahl neu auftretender UE war fast identisch. Im Zeitraum zwischen sechs und neun Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Zudem zeigte sich, dass es generell kaum noch neu auftretende UE nach Monat sechs gab. Die Patienten erlitten somit primär im ersten halben Jahr unerwünschte Ereignisse.

Unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab brach ein großer Teil der Patienten die Therapie wegen UE sehr früh ab. Diese Patienten hatten jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen (Tabelle 4-68, Tabelle 4-137). So zeigte sich für die Gesamtpopulation bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE eine ORR von 65,3 % (95 %-KI: 57,1; 72,9) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 61,0 % (95 %-KI: 47,4; 73,5) im Nivolumab-Arm. Für die BRAFwt-Teilpopulation zeigte sich eine ORR von 63,3 % (95 %-KI: 53,4; 73,1) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 59,0 % (95 %-KI: 42,1; 74,4) im Nivolumab-Arm. Dieses Ansprechen hielt jedoch sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der BRAFwt-Teilpopulation unter der Kombinationstherapie deutlich länger an. So waren es 61,2 % vs. 52,8 % in der Gesamtpopulation und 66,7 % vs. 47,8 % in der BRAFwt-Teilpopulation, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

Unerwünschte Ereignisse (UE) – Studie CA209-038

Die in der Zusatzanalyse der Inzidenzen häufiger UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE beobachteten UE waren durchweg bekannte und unter der Therapie mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab als Monotherapie zu erwartende UE. Behandlung und Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind somit bereits gut untersucht und werden in der klinischen Praxis adäquat umgesetzt. Bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement sind diese in der Regel erfolgreich zu behandeln.

Arzneimittelnebenwirkungen (NW) – Studie CA209-170

In der Publikation der RCT CA209-170 sind nur Arzneimittelnebenwirkungen, also UE, die in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen, berichtet. Bei den Inzidenzen von NW seit Therapiebeginn bis 100 Tage nach Behandlungsende zeigten sich für die Gesamtpopulation gegenüber Nivolumab für alle vier UE-Kategorien numerische Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-71).

Die beobachteten UE waren auch hier durchweg bekannte und unter der Therapie mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab als Monotherapie zu erwartende UE. Behandlung und Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind somit bereits gut untersucht und werden in der klinischen Praxis adäquat umgesetzt. Bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement sind diese in der Regel erfolgreich zu behandeln.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen aus CA209-067

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene muss eine Reihe von Limitationen berücksichtigt werden ([9], Abschnitt 4.2.5.5). So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 357 durchgeführten Interaktionstests für die Gesamtpopulation bzw. 336 durchgeführten Interaktionstests für die BRAFwt-Teilpopulation (jeweils 17 bzw. 16 Subgruppen bei Gesamtüberleben und den übrigen 16 Wirksamkeitsendpunkten sowie bei den 4 Verträglichkeitsendpunkten) waren demnach 18 bzw. 17 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Zudem sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist. Dies traf insbesondere auf die folgenden gruppierenden Variablen getrennt nach Gesamtpopulation und BRAFwt-Teilpopulation zu, die Ausprägungen mit 10 Patienten oder weniger in mindestens einem Behandlungsarm aufweisen:

<u>Gesamtpopulation:</u>

- Ethnie I
- Ethnie II
- Hirnmetastasen

<u>BRAFwt-Teilpopulation:</u>

- Ethnie I
- Ethnie II
- Hirnmetastasen
- Stadium der Erkrankung nach AJCC

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) zeigten bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Effektmodifikationen auf. Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen aus CA209-038

Für Studie CA209-038 waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen in den Nivolumab-Armen (11 bzw. 10 Patienten in Part 3 bzw. Part 4) wurden keine Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt. Dies gilt für alle Endpunkte.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen aus CA209-170

Aus den vorliegenden Publikationen zur Studie CA209-170 sind keine a priori geplanten Subgruppenanalysen oder systematisch durchgeführten Subgruppenanalysen zu identifizieren. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung der Studie lag aber bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf eine Publikation der Studienergebnisse. Darüber hinaus gehende Subgruppenanalysen sind daher nicht möglich. Dies gilt für alle Endpunkte. Zudem waren auch hier die Patientenzahlen sehr klein.

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 Informationsbeschaffung für Studien für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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 4-167: 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 4-168: 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 keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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

Tabelle 4-169: 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 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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 keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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 4-171: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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 4.3.1.3.1.2.***

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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 Informationsbeschaffung für nicht randomisierte vergleichende 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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

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

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

Tabelle 4-172: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4-173: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-174: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4.3.1.3.1.2.***

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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*

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durchgeführt wurde.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-175: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Entfällt, da keine weiteren Unterlagen herangezogen wurden.

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 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Basierend auf der Zulassungserweiterung für die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom [2], wird im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen anhand der beiden RCT CA209-067 und CA209-038 untersucht. Die Prüfarzt-gesponserte Studie CA209-170, in der therapienaive und systemisch vorbehandelte, in jedem Falle aber Immunonkologika-naive Patienten mit Hirnmetastasen untersucht werden, wird ergänzend dargestellt.

- **Fragestellung D:** die Gesamtpopulation Patienten im Anwendungsgebiet gegenüber der ZVT **Nivolumab** oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib,

- **Ergänzend** für die vom G-BA in vorherigen Verfahren geforderten Teilpopulationen und deren zugehörigen Vergleichstherapien:

  - **Fragestellung D1:** Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation); Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib,

  - **Fragestellung D2:** Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation); Vergleich mit **Nivolumab** oder Pembrolizumab,

  - **Fragestellung D3:** Vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (unter Ausschluss der Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin).

Fragestellung D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus), Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor –Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [1, 2]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Mutationsstatus (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamt-

population, die sowohl therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor und BRAF-V600-wildtyp-Tumor umfasst (Abschnitt 4.3.1.3). Es liegt somit kein Beleg auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor, und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Mutationsstatus einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Auch die EMA kommt, basierend auf den konsistenten Ergebnissen zwischen der Gesamtpopulation und der BRAF-V600- und BRAFwt-Teilpopulation, zu dem Schluss, dass es weder eine medizinische noch eine auf den Wirkmechanismus basierende Rationale gibt, die einen unterschiedlichen Effekt vermuten lassen würde [11]. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die vom G-BA definierten Teilpopulationen herangezogen werden. Aufgrund der höheren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens für die BRAF-V600- (Fragestellung D1) und BRAFwt-Teilpopulationen (Fragestellung D2) anhand ebendieser Ergebnisse (Patientenzahl siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3D vom 27.06.2018).

Sowohl die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab als auch die Nivolumab-Monotherapie sind unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen und werden dementsprechend eingesetzt. Die EMA basiert ihre Zulassung auf der gleichen Studie, auf deren Basis auch der Zusatznutzen primär hergeleitet wird. Daher ist auch für die Teilpopulation vorbehandelter Patienten (Fragestellung D3) der Zusatznutzen mit den Ergebnissen zur Fragestellung D (Gesamtpopulation) belegt.

Die Phase-III-Zulassungsstudie CA209-067 ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde RCT und die Phase-I-Studie CA209-038 sowie die Prüfarzt-gesponserte Phase-II-Studie CA209-170 sind offene, randomisiert kontrollierte Studien. Die Ergebnisse aller drei Studien können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studien entsprechen der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO [83].

Die RCT CA209-067 ist bezüglich der primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben nur für die Vergleiche der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab geplant. Die für die geplante Fallzahl erforderliche Beobachtungszeit für den finalen Datenschnitt wurde somit auf der Basis der Anzahl Todesfälle für den Verum-Arm Nivolumab+Ipilimumab oder Nivolumab und den Kontrollarm Ipilimumab berechnet und nicht für den geforderten Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab (Abschnitt 4.3.1.2.1). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war Ipilimumab als einziger Checkpoint-Inhibitor zugelassen und zugleich immunonkologischer Therapiestandard beim fortgeschrittenen Melanom. Wenn man die Fallzahlplanung in Studie CA209-067 für den Vergleich gegenüber Ipilimumab auch für diesen Vergleich gegenüber Nivolumab zugrunde legt, so sind auf Basis der für den finalen Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse nur 73 % (48-Monats-Datenschnitt) der Ereignisse für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht.

Die geplante Analyse der CA209-067 zum Gesamtüberleben war mit einer Power von 99 % geplant, und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab zeigte deutliche Überlegenheit gegenüber Ipilimumab. Die jetzige Analyse in der Studie CA209-067 hat eine Power von ca. 30 %. Es ist ein positiver Trend zugunsten der Kombinationstherapie zu erkennen,

HR = 0,848 (95 %-KI: 0,679; 1,059). Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich deutlich nach 12 Monaten, die Anzahl Todesfälle nimmt pro Datenschnitt im Nivolumab-Arm stärker zu als im Kombinationsarm, die HR über die Zeit waren ab Monat 3 dauerhaft kleiner als eins.

Auch die RCT CA209-038 weist für den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab aufgrund der geringen Patientenzahlen nur eine geringe Power auf. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent zu den Ergebnissen der RCT CA209-067 und lassen sich mit diesen in Meta-Analysen zusammenfassen.

Daher ist davon auszugehen, dass sich das nicht signifikante Ergebnis ausschließlich mit der fehlenden Power begründen lässt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.2). Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch den 48-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lässt, auszugleichen, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich zu den üblichen 95 %-Konfidenzintervallen auch die 85 %-Konfidenzintervalle betrachtet.

Zudem werden zwei Therapien mit ausgeprägter Wirksamkeit miteinander verglichen, sodass die Ereignisse zu den primären Endpunkten erst nach einer vergleichsweise langen Zeit eintreten; die Kaplan-Meier-Kurven haben sich in der pivotalen Zulassungsstudie CA209-067 erst verhältnismäßig spät zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab getrennt, doch seitdem bleibt die Trennung konstant über die Zeit. Somit sind die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse aus dem 36- und 48-Monats-Datenschnitt zum primären Endpunkt Gesamtüberleben immer noch zu unreif für den Vergleich vs. Nivolumab. Vor dem Hintergrund der oben dargestellten Limitationen der Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie der langfristigen Wirkungsaspekte des immunonkologischen Therapieansatzes erscheint indes eine weitere Beobachtung als sinnvoll. Dieses Erfordernis könnte mit dem voraussichtlich nach 5 Jahren Nachbeobachtung erfolgenden Datenschnitt erfüllt werden. Deshalb fordert die EMA die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach 5 Jahren Nachbeobachtung [11, 14].

Die Prüfarzt-gesponserte RCT CA209-170 weist aufgrund der geringen Patientenzahlen für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab eine sehr geringe Power auf. B-MS war an der Studie finanziell beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung liegt aber bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf eine Publikation der Studienergebnisse. Daher ist lediglich ein numerischer Vergleich hinsichtlich der erhobenen Endpunkte in einer ergänzenden Darstellung möglich.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben werden in allen drei RCTs als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Schwerwiegende UE und Therapieabbruch wegen UE der verblindeten Studie CA209-067 wurden ebenfalls als niedrig eingestuft. Nur für die Endpunkte Jegliches UE, Morbidität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) sowie Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D) der RCT CA209-067 sowie für die Verträglichkeitsendpunkte der unver-

blindeten Studien CA209-038 und CA209-170 wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse für die untersuchten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hoch.

Im Folgenden erfolgt gemäß den vom G-BA in vorherigen Verfahren definierten Teilpopulationen eine Teilpopulation-spezifische Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise:

Fragestellung D1: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation), Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib

Für die vom G-BA definierte Fragestellung D1 wurden keine Daten dargestellt. Es lagen keine RCT für einen direkten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da eine Vernetzung der Evidenz der Checkpoint-Inhibitoren und der BRAF/MEK-Inhibitoren über einen Brückenkomparator nicht möglich war. Beim American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 präsentierten Atkins et al. allerdings Ergebnisse eines Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib+Cobimetinib und Dabrafenib+Trametinib [13]. MAIC ist ein verbreitetes Vorgehen, um einen indirekten Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungsarmen durchzuführen, für die es weder eine direkt vergleichende RCT gibt, noch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator möglich wäre. Dieser Ansatz findet unter anderem bereits in der Bewertung von neuen Arzneimitteln durch das NICE Anwendung [82]. Die Ergebnisse dieser Analyse werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Da nach Ansicht von B-MS auch Nivolumab oder Pembrolizumab neben den vom G-BA definierten Vergleichstherapien gleichwertige geeignete ZVT-Optionen sind, wird anhand der RCT CA209-067 auch für die BRAF-V600-Teilpopulation ein Zusatznutzen anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet. Dementsprechend gelten obige Ausführungen zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu Fragestellung D (Gesamtpopulation) analog auch für Fragestellung D1 (BRAF-V600-Teilpopulation). Die Aussagekraft der Nachweise ist für diese Teilpopulation somit ebenfalls hoch.

Fragestellung D2: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation), Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab

Für die in Fragestellung D2 untersuchte BRAFwt-Teilpopulation gelten obige Ausführungen zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu Fragestellung D (Gesamtpopulation). Die Aussagekraft der Nachweise ist für diese Teilpopulation ist somit ebenfalls hoch.

Fragestellung D3: Vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie unter Ausschluss der Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin.

Für die vom G-BA definierte Fragestellung D3 wurden keine Daten dargestellt, da keine RCT für einen Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab versus der vom G-BA für vorbehandelte Patienten definierten ZVT identifiziert werden konnte. Ein indirekter Vergleich konnte und wurde nicht durchgeführt. In den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 wurden auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. In der Studie CA209-170 ist der Anteil nicht bekannt und Analysen zu dieser Teilpopulation wurden auch nicht publiziert. Bei der Studie CA209-038 handelt es sich um so geringe Fallzahlen (≤ 20 % der schon geringen Patientenzahl), dass auf eine separate Darstellung verzichtet wird.

Nach Ansicht von B-MS sind Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib ebenfalls geeignete Vergleichstherapien für vorbehandelte Patienten. Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab wurde zudem unter anderem auf Grundlage des in der RCT CA209-067 durchgeführten Vergleichs mit Nivolumab von der EMA zugelassen, und zwar unabhängig vom Vorbehandlungsstatus. Somit ist die Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten für den Einsatz der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab nicht relevant, da für beide Fragestellungen die gleiche Datengrundlage gilt.

Dementsprechend gelten obige Ausführungen zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu Fragestellung D (Gesamtpopulation) analog auch für Fragestellung D3. Die Aussagekraft der Nachweise ist für diese Teilpopulation somit ebenfalls hoch.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Fragestellung D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (ohne Unterscheidung nach BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus) (Gesamtpopulation)

Endpunkt Gesamtüberleben

Für die alleinige Betrachtung des Gesamtüberlebens ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien CA209-067 und CA209-038 wegen der geringen Power nicht hoch. Unter Einbezug weiterer Analysen, wie den 85 %-Konfidenzintervallen zum Ausgleich der niedrigen Power, den Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten, den Zeitverläufen der HR, sowie den Ergebnissen zu in der Onkologie allgemein akzeptierten und insbesondere bei einer noch nicht ausreichenden Beobachtungsdauer sehr relevanten Endpunkten zur Mortalität, d.h. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Objektive Ansprechrate (ORR), wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt als Hinweis eingestuft.

Weitere Endpunkte

Für die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität ist kein Zusatznutzen nachweisbar, sodass keine Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt.

Für den Endpunkt Verträglichkeit ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse der RCT CA209-067 und CA209-038 als Hinweis klassifiziert.

Herangezogene Patientenpopulation

Die Ableitung des Zusatznutzens für die vom G-BA im vorherigen Beschluss zur Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab definierten Teilpopulationen (nicht vorbehandelt, BRAF-V600-mutiert; nicht vorbehandelt, BRAF-V600-wildtyp; vorbehandelt) [27, 28] erfolgt anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation der RCT CA209-067 und CA209-038 unter Berücksichtigung der ergänzend dargestellten Ergebnisse der Prüfarzt-gesponserten Studie CA209-170. Wo möglich, wird der Zusatznutzen anhand der Meta-Analysen der Studien CA209-067 und CA209-038 abgeleitet.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [1, 2]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Subgruppenmerkmals BRAF-Mutationsstatus (Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation, die sowohl therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor und BRAF-V600-wildtyp-Tumor umfasst (Abschnitt 4.3.1.3). Es liegt somit kein Hinweis auf einen zwischen den Subgruppen unterschiedlichen Effekt der Behandlungen vor und es gibt keinen Anlass zur Annahme, dass der BRAF-Mutationsstatus einen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis darstellt. Auch die EMA kommt, basierend auf den konsistenten Ergebnissen zwischen der Gesamtpopulation und der BRAF-V600- und BRAFwt-Teilpopulation, zu dem Schluss, dass es weder eine medizinische noch eine auf dem Wirkmechanismus basierende Rationale gibt, die einen unterschiedlichen Effekt vermuten lassen würde [11].

Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab ist unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Daher ist auch für diese Teilpopulation der Zusatznutzen mit den Ergebnissen zur Fragestellung D (Gesamtpopulation) belegt.

Daher ist nach Ansicht von B-MS eine Unterteilung der Gesamtpopulation nach Teilpopulationen nicht gerechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2.1). Aufgrund der höheren Aussagesicherheit durch eine größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens somit sowohl unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus als auch vom Vorbehandlungsstatus und wird durch die Gesamtpopulation (Fragestellung D) abgeleitet.

Die Ergebnisse für die vom G-BA definierten Teilpopulationen sind dennoch zur Erfüllung der Anforderungen des G-BA ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3 und Abschnitt 3.1 in Modul 3D vom 27.06.2018).

In Tabelle 4-176 sind die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Vergleichstherapie Nivolumab für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-176: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den Studien CA209-067 und CA209-0368

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Mortalität		
<u>Gesamtpopulation (Fragestellung D):</u> Gesamtüberleben	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 0,848 (0,684; 1,052) 85 %-KI: (0,724; 0,993) <u>Mediane Überlebenszeiten (Monate):</u> **CA209-067:** 48-Monats-Datenschnitt: N.A. vs. 36,93 **CA209-038[1]:** N.A. vs. N.A. <u>Überlebensraten:</u> **CA209-067:** 48-Monats-Überlebensrate: 53,1 % (47,3; 58,5) vs. 46,5 % (40,8; 51,9) **CA209-038[1]:** 12-Monats-Überlebensrate: 88,6 % (72,4; 95,5) vs. 74,6 % (49,2; 88,6)	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Progressionsfreies Überleben	**CA209-067:** 36-Monats-Datenschnitt: HR = 0,788 (0,643; 0,965)	
Objektive Ansprechrate	**CA209-067:** 36-Monats-Datenschnitt: 58,3 % (52,6; 63,8) vs. 44,3 % (38,7; 50,0) RR = 1,31 (1,13; 1,53)	

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2): *Gesamtüberleben*	***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 0,864 (0,670; 1,114)* *85 %-KI: (0,716; 1,042)* *Mediane Überlebenszeiten (Monate):* ***CA209-067:*** *48-Monats-Datenschnitt:* *42,15 vs. 33,28* ***CA209-038[1]:*** *N.A. vs. 22,67* *Überlebensraten:* ***CA209-067:*** *48-Monats-Überlebensrate:* *49,1 % (42,1; 55,7) vs.* *44,2 % (37,4; 50,7)* ***CA209-038[1]:*** *12-Monats-Überlebensrate:* *93,8 % (63,2; 99,1) vs.* *76,2 % (42,7; 91,7)*	
Progressionsfreies Überleben	***CA209-067:*** *36-Monats-Datenschnitt:* *HR = 0,861 (0,672; 1,103)*	
Objektive Ansprechrate	***CA209-067:*** *54,0 % (47,0; 60,8) vs.* *46,8 % (40,0; 53,6)* *RR = 1,15 (0,96; 1,38)*	

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Morbidität		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):*	**CA209-067:** Diarrhoe[(2)]: Klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi: Mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,7 (2,9; 6,5) Hedges‘ g = 0,46 (0,28; 0,64) In den Sensitivitätsanalysen (Anzahl der Patienten mit und Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und bestätigten somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse. Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den anderen für die Morbidität relevanten Symptomskalen. ***CA209-067:*** *Übelkeit und Erbrechen:* *Klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi:* *Mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 3,4 (2,0; 4,8)* *Hedges‘ g = 0,51 (0,30; 0,72)* *Diarrhoe[(2)]:* *Klinisch relevantes Ergebnis zu Ungunsten von Nivo+Ipi:* *Mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 5,2 (3,1; 7,4)* *Hedges‘ g = 0,51 (0,30; 0,72)* *In den Sensitivitätsanalysen (Anzahl der Patienten mit und Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und bestätigten somit nicht das Ergebnis der Hauptanalyse.* *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi bei den anderen für die Morbidität relevanten Symptomskalen.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):*	**CA209-067:** Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. ***CA209-067:*** *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM)		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):*	**CA209-067:** Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. ***CA209-067:*** *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D (MMRM)		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):*	**CA209-067:** Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi. ***CA209-067:*** *Kein klinisch relevantes Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten von Nivo+Ipi.*	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Gesamtpopulation (Fragestellung D): Jegliches UE[3] *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):* *Jegliches UE[3]*	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 1,37 (1,17; 1,60) ***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 1,39 (1,15; 1,68)*	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT/Meta-Analyse	**Nivo+Ipi vs. Nivo** **Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Gesamtpopulation (Fragestellung D): UE Grad 3-4[3,4] *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):* *UE Grad 3-4[3,4]*	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 2,72 (1,53; 4,83) ***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 2,37 (1,88; 2,99)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesamtpopulation (Fragestellung D): Schwerwiegende UE (SUE)[3] *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):* *Schwerwiegende UE (SUE)[3]*	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 2,71 (2,20; 3,34) ***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 2,95 (2,28; 3,81)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesamtpopulation (Fragestellung D): Therapieabbruch wegen UE[3] *BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2):* *Therapieabbruch wegen UE[3]*	**Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:** HR = 3,84 (2,79; 5,27) ***Meta-Analyse CA209-067 und CA209-038:*** *HR = 4,12 (2,78; 6,10)*	Schaden: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis

BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; BRAF-V600 = BRAF-V600-mutiert; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung(en); RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SNW = schwerwiegende NW; SUE = schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala

(1) Dargestellt sind die gepoolten Daten der Studienteile 3 und 4.
(2) Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1].
(3) Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.
(4) Hier wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt; 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, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.

Mortalität

Für die Gesamtpopulation zeigten sich nachfolgende Ergebnisse:

Der formale Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war in der Studie CA209-067 nicht prospektiv geplant (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), somit weder Basis der Fallzahlplanung noch der Auswertungszeitpunkte. Einen prädefinierten Analysezeitpunkt gibt es daher für diesen Vergleich nicht. Wenn man die Fallzahlplanung in Studie CA209-067 für den Vergleich gegenüber Ipilimumab auch für diesen Vergleich zugrunde legt, so sind auf Basis der für den finalen Vergleich vs. Ipilimumab berechneten Ereignisse nur 73 % (48-Monats-Datenschnitt) der Ereignisse für den Vergleich vs. Nivolumab erreicht. Die geringe Power aufgrund der zu geringen Anzahl eingetretener Events führt dazu, dass ein echter Effekt nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit signifikant nachgewiesen werden kann.

Die geplante Analyse der CA209-067 zum Gesamtüberleben war mit einer Power von 99 % geplant, und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab zeigte deutliche Überlegenheit gegenüber Ipilimumab. Die jetzige Analyse in der Studie CA209-067 hat eine Power von ca. 30 %. Es ist ein positiver Trend zugunsten der Kombinationstherapie zu erkennen (HR = 0,848 (95 %-KI: 0,679; 1,059)). Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich deutlich nach 12 Monaten, die Anzahl Todesfälle nimmt pro Datenschnitt im Nivolumab-Arm stärker zu als im Kombinationsarm und die HR über die Zeit waren ab Monat 3 dauerhaft kleiner als eins.

Auch die RCT CA209-038 weist für den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab aufgrund der geringen Patientenzahlen nur eine geringe Power auf. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent zu den Ergebnissen der RCT CA209-067 und lassen sich mit diesen in Meta-Analysen zusammenfassen (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Daher ist davon auszugehen, dass sich das nicht signifikante Ergebnis ausschließlich mit der fehlenden Power begründen lässt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Um den Powerverlust der Analyse, der sich auch durch den 48-Monats-Datenschnitt der Studie CA209-067 und die meta-analytische Zusammenfassung der Studien CA209-067 und CA209-038 nicht auflösen lässt, auszugleichen, werden zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzlich zu den üblichen 95 %-KI auch die 85 %-KI betrachtet.

<u>Meta-Analyse der Studie CA209-067 und der Studie CA209-038</u>

Das HR liegt in der Meta-Analyse bei 0,848 (95 %-KI: (0,684; 1,052); 85 %-KI: (0,724; 0,993)) und zeigte somit einen deutlichen Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Bei ergänzender Betrachtung des 85 %-KIs zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie im Gesamtüberleben.

Auch die weiteren Ergebnisse der Einzelstudien bestätigen die Überlegenheit der Kombinationstherapie:

Studie CA209-067

In der Studie CA209-067 zeigte sich ein deutlich positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab, der sich pro Datenschnitt stetig verbesserte: HR (36-Monats-Datenschnitt) = 0,858 (95 %-KI: 0,683; 1,079); HR (48-Monats-Datenschnitt) = 0,848 (95 %-KI: (0,679; 1,059); 85 %-KI: (0,721; 0,998)) (Tabelle 4-26). Bei ergänzender Betrachtung des 85 %-KIs für das HR des 48-Monats-Datenschnitts zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde bisher auch nach vier Jahren in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe für die Gesamtpopulation (Fragestellung D) noch nicht erreicht und war in der Nivolumab-Gruppe der Gesamtpopulation 36,93 Monate, die obere KI-Grenze ist aber noch nicht sicher schätzbar.

Für die 48-Monats-Überlebensraten zeigte sich für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 53,1 % (95 %-KI: 47,3; 58,5) ein numerischer Vorteil gegenüber der Nivolumab-Gruppe mit 46,5 % (95 %-KI: 40,8; 51,9) (Tabelle 4-27).

In der Analyse der HR über die Zeit bis Monat 42 zeigte sich ab Monat 3 ein HR kleiner als eins und damit zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Abbildung 4-3). Bei Betrachtung der ergänzend dargestellten Analyse der HR über die Zeit mit 85 %-Konfidenzintervallen lag nach 18 Monaten die obere Grenze des 85 %-KI erstmalig unter eins, überschreitet aber im späteren Zeitverlauf diese Grenze wieder aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen pro Zeitpunkt (Abbildung 4-4).

Darüber hinaus ist bei der Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben in der Studie CA209-067 von einer Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab auszugehen. Diese Verzerrung kommt durch systemische Folgetherapien nach Progression der Erkrankung zustande, insbesondere der Folgetherapie mit Ipilimumab, da diese Teil der Kombinationstherapie ist und daher, im Gegensatz zu allen anderen Folgetherapien, hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wurde (28,8 % vs. 6,1 % für den Datenschnitt nach 48 Monaten Beobachtungsdauer). Alle anderen subsequenten Therapien sind zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen. Daher ist die resultierende Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab für die Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Die EMA sieht die Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch Folgetherapien in ihrem Bewertungsbericht ebenfalls als relevant für die Beurteilung der Behandlungseffekte der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie an [14].

Sowohl für das Progressionsfreie Überleben (PFS) (Tabelle 4-28) als auch für die Objektive Ansprechrate (ORR) (Tabelle 4-29, Tabelle 4-30) lagen nach 36 Monaten Beobachtungsdauer statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vor, die eine deutliche Verbesserung gegenüber Nivolumab zeigen:

- PFS:
  HR = 0,79 (95 %-KI: 0,64; 0,97)
  Medianer progressionsfreier Überlebensvorteil: 4,57 Monate

- ORR:
  RR = 1,31 (95 %-KI: 1,13; 1,53)
  58,3 % (95 %-KI: 52,6; 63,8) vs. 44,3 % (95 %-KI: 38,7; 50,0)

Weiterhin ist hervorzuheben, dass das partielle Ansprechen mit 38,9 % in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe deutlich höher war als in der Nivolumab-Gruppe mit 27,8 % (Tabelle 4-30).

Studie CA209-038

Da zwischen den beiden Studienteilen 3 und 4 keine beträchtliche Heterogenität vorliegt (p = 0,29), und der Einschluss von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen auch in der Studie CA209-067 erlaubt war, wurden die beiden Studienteile gepoolt analysiert.

In der RCT CA209-038 zeigte sich für den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab durch die geringen Patientenzahlen kein statistisch signifikanter Unterschied, aber ein deutlich positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie, der die Ergebnisse der RCT CA209-067 bestätigt: HR Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab = 0,855 (95 %-KI: 0,358; 2,040) (Tabelle 4-31). Die mediane Überlebenszeit wurde bisher noch nicht erreicht oder war nicht sicher schätzbar.

Für die 12-Monats-Überlebensrate zeigte sich für die Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 88,6 % (95 %-KI: 72,4; 95,5) ein numerischer Vorteil von 14 % gegenüber der Nivolumab-Gruppe mit 74,6 % (95 %-KI: 49,2; 88,6) (Tabelle 4-32).

Hervorzuheben ist, dass sich, mit allen Limitationen durch die kleinen Patientenzahlen, insbesondere für die Patienten mit Hirnmetastasen des Studienteils 4, die durch eine infauste Prognose charakterisiert sind, ein deutlicher Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zeigte: HR = 0,39 (95 %-KI: 0,07; 2,15) (Tabelle 4-31).

Studie CA209-170

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie CA209-170 ist eine Verzerrung durch eine Imbalance der Patientencharakteristika zu Studienbeginn hinsichtlich der Anzahl an Hirnmetastasen und der Summe der Durchmesser extrakranialer Metastasen zu berücksichtigen. Diese, an den oben genannten Parametern gemessen, schwerer erkrankten Patienten sind häufiger in der mit der Kombinationstherapie behandelten Gruppe vertreten.

Es zeigte sich ein numerischer Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie im PFS und Ansprechen.

Die mediane Zeit bis zum Eintreten einer intrakranialen Progression betrug im Nivolumab-Arm 2,5 Monate (95 %-KI: 1,7; 2,8), während diese im Nivolumab+Ipilimumab-Arm noch nicht erreicht war (Tabelle 4-35). Trotz unreifer Daten in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe und der geringen Power lässt sich hier bereits ein deutlicher Vorteil der Kombinationstherapie erkennen.

Dies wird auch durch die Analyse des intrakranialen Ansprechens bestätigt. So lag das Ansprechen in der Nivolumab+Ipilimumab-Gruppe mit 45,7 % deutlich höher als in der Nivolumab-Gruppe mit 20,0 % (Tabelle 4-39). Demnach sprechen Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab rund doppelt so häufig auf die Therapie an als Patienten, die mit Nivolumab alleine behandelt werden.

Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität

Bei der Betrachtung aller Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität bestätigt sich die Annahme, dass die Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt eine Quantifizierung des Zusatznutzens noch nicht zulassen. Insbesondere das noch nicht erreichte mediane Gesamtüberleben, die Überlebensraten, sowie die HR über die Zeit bestätigen den Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab beim Gesamt- und Langzeitüberleben. Auch die Meta-Analysen der Ergebnisse der Studien CA209-067 und CA209-038 können die zu geringe Power nicht ausgleichen. Daher wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben ergänzend zu den 95 %-KIs auch 85 %-KIs dargestellt.

Die weitestgehende Konsistenz der Ergebnisse zwischen den Studien CA209-067 und CA209-038, sowie den Ergebnissen der Meta-Analysen dieser beiden Studien und den ergänzend dargestellten Ergebnissen der Studie CA209-170 verstärkt zusätzlich die Validität des beobachteten Vorteils der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie. Ebenfalls sind die deutlichen Vorteile beim PFS und dem Ansprechen hervorzuheben. Diese sind insbesondere für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten von großer Bedeutung. Auch für den klinischen Einsatz der Kombinationstherapie spielt das Ansprechen aus Sicht der Ärzte gerade in der Erstlinientherapie eine entscheidende Rolle, sodass die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab von Fachgesellschaften sogar schon heute als Therapiestandard eingestuft wird [22].

Darüber hinaus konnte für Ipilimumab und PD-1-Inhibitoren jeweils die Wirksamkeit in schwierig zu behandelnden Patientenpopulation, wie Patienten mit erhöhten Serumspiegeln der LDH, Hirnmetastasen oder Melanomen der Schleimhäute, gezeigt werden [84-86].

Larkin et al. publizierte bereits 2016 Daten aus der Studie CA209-067, die die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab sowohl gegenüber Nivolumab als auch Ipilimumab bei Patienten mit erhöhtem Serum-LDH belegen [25].

Eine ähnliche Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie konnten D'Angelo et al. 2017 bei Patienten mit Schleimhautmelanomen zeigen [26]. Für die Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab wurde ein medianes PFS von 5,9 Monaten (95 %-KI: 2,2; N.A.), für Nivolumab von 3,0 Monaten (95 %-KI: 2,2; 5,4) und für Ipilimumab von 2,7 Monaten (95 %-KI: 2,6; 2,8) gezeigt. Das objektive Ansprechen lag bei 37,1 % (95 %-KI: 21,5; 55,1) beziehungsweise 23,3 % (95 %-KI: 14,8; 33,6) und 8,3 % (95 %-KI: 1,8; 22,5) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab und Ipilimumab respektive. Die mediane Reduktion der Tumorlast in den Zielläsionen wurde mit -34,5 % (Nivolumab+Ipilimumab) und -1,4 % (Nivolumab) berichtet, während bei Ipilimumab ein Anstieg um 28,5 % festgestellt wurde. Die Autoren stellen fest, dass die Kombi-

nationstherapie konsistent eine klinisch bedeutende Verbesserung von PFS und ORR gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab oder Ipilimumab mit meist anhaltender Tumorantwort zeigt. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit dem der Patienten mit kutanen Melanomen. Für die Autoren legen diese Ergebnisse nahe, dass die Kombinationstherapie ein besseres klinisches Ergebnis – als bisher mit anderen Therapien berichtet – für die von Schleimhautmelanomen betroffen Patienten erbringen kann.

Auch in Bezug auf die sehr große Patientenpopulation mit Hirnmetastasen, die durch eine sehr schlechte Prognose gekennzeichnet ist, wurden bereits Empfehlungen von Experten ausgesprochen, die Kombinationstherapie als Standardtherapie in der Erstlinien-Behandlung einzusetzen [23, 24]. Diese Empfehlung beruht unter anderem auf den in diesem Dossier dargestellten Daten der Studie CA209-170. Der Anteil an Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung am Melanom Hirnmetastasen entwickeln, ist ausgesprochen groß. Schätzungen zu Folge beläuft sich der Anteil auf 50-75 % [87]. Dementsprechend ist der Stellenwert von Therapieoptionen, die auch bei diesen Patienten wirksam den Tumor bekämpfen, nicht zu unterschätzen. Bis vor kurzem lag das mediane Überleben bei dieser Patientenpopulation bei 3 bis 5 Monaten. Der Einsatz der BRAF/MEK-Inhibitoren bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren konnte bereits zeigen, dass neue, gezielte Therapieschemata einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber herkömmlichen Therapieansätzen haben. Trotz Ansprechraten von 58 % (95 %-KI: 46; 69) auf eine Behandlung mit Dabrafenib+Trametinib lag die mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung bei nur 5,6 Monaten (95 %-KI: 5,3; 7,4) [88].

Die ersten Ergebnisse der CA209-170 wie auch der CA209-204, einer einarmigen Phase II-Studie mit Nivolumab+Ipilimumab bei Melanompatienten mit Hirnmetastasen, zeigen nun neben einer hervorragenden intrakranialen Ansprechrate von 46 % bzw. 55 % unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab ein anhaltendes Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten bei 53 % bzw. 67 %. Patienten unter der Nivolumab-Monotherapie sprachen nur zu 20 % an und nur 20 % dieser Patienten hatten nach sechs Monaten noch ein Progressionsfreies Überleben [23, 24].

Basierend auf diesen Ergebnissen gehen die Autoren von einem Paradigmenwechsel in der Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen durch die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab aus und empfehlen diese Therapieoption als Erstlinien-Behandlung [24].

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab beim Gesamtüberleben.**

Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Studie CA209-067

Der Endpunkt Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30) wurde nur in der Studie CA209-067 erhoben. Es zeigte sich in der MMRM-Analyse der Ergebnisse nur für eine der neun Symptomskalen ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab (Tabelle 4-44):

- Diarrhoe:
  mittlere Differenz der Änderung zu Studienbeginn = 4,7 (95 %-KI: 2,9; 6,5)
  Hedges‘ g = 0,46 (95 %-KI: 0,28; 0,64)

Diarrhoe ist laut Fachinformation sowohl unter der Nivolumab-Monotherapie als auch in der Kombination mit Ipilimumab ein sehr häufig auftretendes immunvermitteltes UE [1], wodurch sich der klinisch relevante Unterschied für diese Morbiditätsskala begründen lässt. Bei einer intensiven Beobachtung des Patienten, einer frühzeitigen Diagnose des UE sowie dessen frühzeitiger und konsequenter Behandlung ist ein Umgang mit diesem UE in der klinischen Praxis möglich und üblich.

In den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zeigten sich zudem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie Nivolumab. Somit wird das Ergebnis der Hauptanalyse nicht bestätigt (Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Abbildung 4-23).

In den Sensitivitätsanalysen zeigte sich für die Symptomskalen Appetitminderung (nur Sensitivitätsanalyse 1) und finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab. Für alle übrigen Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und die Ergebnisse bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Insgesamt ist – vor dem Hintergrund der obig aufgeführten Aspekte zu der einzigen Symptomskala Diarrhoe, für die sich ein Nachteil zeigte – ein Zusatznutzen für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 nicht nachgewiesen.

Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

<u>Studie CA209-067</u>

Der Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) wurde nur in der Studie CA209-067 erhoben. Es zeigte sich in der MMRM-Analyse der Ergebnisse kein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie Nivolumab (Tabelle 4-50).

Die Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als untere bzw. obere Grenze der validierten MID bestätigten das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-51, Tabelle 4-52, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27). Ebenso bestätigte die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn die Ergebnisse der Hauptanalyse (Abbildung 4-28).

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht nachgewiesen.

Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Studie CA209-067

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurde nur in der Studie CA209-067 erhoben. Es zeigte sich in der MMRM-Analyse der Ergebnisse für keine der sechs Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-55).

In den Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Einheiten als validierte MID zeigte sich für die Gesamtpopulation nur in der Sensitivitätsanalyse 1 für die Funktionsskala soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab. Für alle übrigen Funktionsskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-56, Tabelle 4-57). Zudem bestätigte die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn die Ergebnisse der Hauptanalyse (Abbildung 4-36).

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 nicht nachgewiesen.

Lebensqualität – Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Studie CA209-067

Der Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (utility score) wurde nur in der Studie CA209-067 erhoben. Es zeigte sich in der MMRM-Analyse der Ergebnisse kein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab (Tabelle 4-60).

Die Sensitivitätsanalysen der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung bzw. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 0,08 Einheiten als validierte MID bestätigten das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Abbildung 4-38). Zudem bestätigte die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn das Ergebnis der Hauptanalyse (Abbildung 4-39).

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D nicht nachgewiesen.

Verträglichkeit

Für die Gesamtpopulation zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse:

Meta-Analyse – Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung wurde der Nutzen für die Endpunkte Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien CA209-067 und CA209-038 bewertet.

Für alle vier UE-Kategorien zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab (Effektschätzer siehe Tabelle 4-176).

Diese Ergebnisse wurden durch die Sensitivitäts- und Zusatzanalysen der Einzelstudien und die ergänzend herangezogenen Analysen der Verträglichkeitsendpunkte der Studie CA209-170 bestätigt.

Studie CA209-067

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) und die Zusatzanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen bestätigen die Ergebnisse der Meta-Analysen (Tabelle 4-66, Tabelle 4-69).

In der Analyse der UE über die Zeit zeigte sich, dass dieser Unterschied zu Ungunsten der Kombinationstherapie durch die Hinzugabe von Ipilimumab im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie nur in den ersten vier Zyklen während der Hinzugabe von Ipilimumab auftrat (Tabelle 4-67). Schon im Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten ging die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück, bis sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Im Zeitraum zwischen sechs und neun Monaten war die Anzahl sogar zu Gunsten der Kombinationstherapie verschoben. Insgesamt traten nach sechs Monaten kaum noch neue UE auf.

Der Teil der Patienten, der die Therapie wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab sehr früh abbrechen musste, hatte jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen. So zeigte sich bei den Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE eine ORR von 65,3 % (95 %-KI: 57,1; 72,9) im Nivolumab+Ipilimumab-Arm und von 61,0 % (95 %-KI: 47,4; 73,5) im Nivolumab-Arm (Tabelle 4-68). Dieses Ansprechen hielt jedoch unter der Kombinationstherapie deutlich länger an als in der Monotherapie. So waren es 61,2 % vs. 52,8 % der Patienten, die ein lang anhaltendes Ansprechen hatten.

In der Gesamtschau treten unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zwar mehr immunvermittelte Nebenwirkungen als bei der Nivolumab-Monotherapie auf, die meisten dieser Nebenwirkungen verbessern sich oder vergehen allerdings bei geeignetem Nebenwir-

kungsmanagement [1]. So gleicht sich nicht nur das Auftreten neuer Nebenwirkungen nach sechs Monaten unter der Kombinationstherapie bereits an die Häufigkeit unter der Monotherapie an, sondern es ist zudem auch noch ein lang anhaltendes Ansprechen der Kombinationstherapie zu verzeichnen, auch bei Patienten, die wegen Nebenwirkungen die Therapie abbrachen. In der zeitlichen Betrachtung der Therapie stehen somit die in der Induktionsphase vermehrt auftretenden Nebenwirkungen dem lang anhaltenden Ansprechen bei reduziertem Auftreten von Nebenwirkungen im weiteren Verlauf der Behandlung gegenüber, sodass insbesondere in der langfristigen Betrachtung der Nutzen dem Risiko immer mehr überwiegt. Dass die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab die positiven Effekte hinsichtlich der Endpunkte Mortalität zu keinem Zeitpunkt überwiegen, besonders bei adäquatem Nebenwirkungsmanagement, wurde von der EMA mehrfach bestätigt [10, 11].

Studie CA209-038

Die in der Zusatzanalyse der Inzidenzen häufiger UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE beobachteten UE waren bekannte und unter der Therapie mit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab als Monotherapie zu erwartende UE (für eine Auflistung auf Ebene der Preferred Terms siehe Anhang 4-G). Behandlung und Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind somit bereits gut untersucht und werden in der klinischen Praxis adäquat umgesetzt. Bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement sind diese in der Regel erfolgreich zu behandeln.

Studie CA209-170

In der Publikation der RCT CA209-170 sind nur Arzneimittelnebenwirkungen, also UE, die in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen, berichtet. Diese werden ergänzend dargestellt. Auch wenn sich für die Gesamtpopulation gegenüber Nivolumab für alle UE-Kategorien numerische Unterschiede zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zeigten, handelt es sich bei den beobachteten Ereignissen auch in dieser Studie um bekannte und zu erwartende Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und der Monotherapie mit Nivolumab (Tabelle 4-71). Behandlung und Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind somit bereits gut untersucht und werden in der klinischen Praxis adäquat umgesetzt. Bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement sind diese in der Regel erfolgreich zu behandeln.

Insgesamt ergibt sich für die Verträglichkeit für Jegliches UE ein **Hinweis auf einen geringen Schaden**, für UE Grad 3-4, für Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE ein **Hinweis auf einen erheblichen Schaden**.

Einordnung von und Umgang mit UE

Da sich in der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie CA209-067 keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität zeigte, gibt es keine Hinweise darauf, dass sich der beobachtete Nachteil bei den UE von der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE betrug für die Gesamtpopulation im Nivolumab+Ipilimumab-Arm in der Studie CA209-067 mit Datenschnitt nach 36 Monaten Beobachtungszeit 15,05 Monate (Tabelle 4-66 Das zeigt, dass die Patienten trotz der unter der Kombinationstherapie auftretenden UE eine relativ lange Zeit behandelt werden können. Die UE treten außerdem primär in den ersten drei Monaten während der Kombinationsphase durch die Hinzugabe von Ipilimumab auf. Danach geht die Anzahl neu auftretender UE in der Kombinationstherapie deutlich zurück und gleicht sich anteilsmäßig der Anzahl der neu auftretenden UE unter der Nivolumab-Monotherapie in den ersten drei Monaten an. Generell treten kaum noch neue UE nach Monat sechs auf (Tabelle 4-67). Ein großer Teil der Patienten profitiert zudem auch nach Therapieabbruch von einem dauerhaften Ansprechen. Das Ansprechen unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei den Patienten mit Therapieabbruch wegen UE hält deutlich länger an als unter Nivolumab und die Anzahl der Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen ist deutlich höher (Tabelle 4-68).

Zu berücksichtigen ist, dass in der Studie CA209-067 27,8 % (36-Monats-Datenschnitt) bzw. 28,8 % (48-Monats-Datenschnitt) der Patienten der Gesamtpopulation aus dem Nivolumab-Arm als Folgetherapie Ipilimumab erhielten, wogegen im Kombinationstherapie-Arm nur 6,1 % Ipilimumab erhielten (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1). Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und somit hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie in der Studie CA209-067 gewählt wird. Alle anderen subsequenten Therapien, außer Ipilimumab, sind zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen. Für Ipilimumab ist das nicht der Fall. Daher ist die resultierende Verzerrung zu Ungunsten von Nivolumab+Ipilimumab für die Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Durch die lange Nachbeobachtung der Patienten in der Studie CA209-067, auch nach Therapieabbruch, zur Erfassung des Überlebens wird auch die Wirkung des Immunonkologikums Ipilimumab noch miterfasst. Es findet demnach de facto kein reiner Vergleich der Kombinationstherapie mit der Nivolumab-Monotherapie statt. Anders ist es bei der Erfassung der UE, die nach 100 Tagen nach Therapieabbruch im Rahmen der Studie nicht weiter erfasst werden können. Hier findet ein reiner Vergleich der Kombinationstherapie mit der Nivolumab-Monotherapie statt. Die erhöhte Belastung durch UE, die auch unter der Sequenztherapie mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab häufig auftritt, wird durch die limitierte Nachbeobachtungszeit nach einem Therapieabbruch in der Sequenztherapie nicht vollumfänglich abgebildet. Somit wird das reale Auftreten von UE im Monotherapie-Arm, im Vergleich zum Kombinationstherapie-Arm, unterschätzt. Bei Betrachtung der vollen Therapiesequenzen wäre somit der Nachteil bei der Verträglichkeit für die Kombinationstherapie kleiner.

In der Studie CA209-064 wurde die Effektivität und Verträglichkeit einer Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab gegenüber Ipilimumab gefolgt von Nivolumab untersucht. Hier zeigte sich insgesamt eine erhöhte Rate an UE unter den Sequenztherapien [17, 89]. In der Gruppe mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab hatten 50 % (95 %-KI: 37,6; 62,4) der Patienten ein UE Grad 3-5 beim ersten Erhebungszeitpunkt in Woche 25. Zu beachten ist, dass es sich in der Studie um eine geplante Therapiesequenz von Nivolumab und dann Ipilimumab und nicht

um einen Therapiewechsel aufgrund eines Progresses wie in der Studie CA209-067 oder im Versorgungsalltag handelt. Dennoch ist die erhöhte Belastung der Patienten durch UE unter Sequenztherapien für die Einordnung der im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zur Verträglichkeit für die Kombinationstherapie, sowie für die Übertragung der Ergebnisse auf die Versorgungsrealität, einzubeziehen. So ist unabhängig davon, ob in erster Therapielinie Nivolumab als Monotherapie eingesetzt und nach Progress als Folgetherapie mit Ipilimumab behandelt wird oder in erster Therapielinie direkt Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird, eine erhöhte Belastung durch UE für einen großen Teil der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Laufe der Behandlung unumgänglich. Das Progressionsfreie Überleben und das Ansprechen ist unter der Kombinationstherapie gegenüber Nivolumab allerdings deutlich besser (Tabelle 4-28, Tabelle 4-29). Daher ist der Einsatz der Kombinationstherapie in erster Therapielinie zu bevorzugen, um einen Progress unter Nivolumab und einer daraufhin erforderlichen Folgetherapie, d.h. für einen großen Teil der Patienten eine Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab, mit einer ebenso erhöhten Belastung durch UE zu vermeiden. Dies entspricht auch dem klinischen Vorgehen, bei dem die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab als Erstlinien-Therapie empfohlen wird und sich bereits als Standard im Versorgungsalltag durchgesetzt hat [4, 22]. Insbesondere für Patienten mit Hirnmetastasen, die durch eine besonders schlechte Prognose charakterisiert sind, wird auf Grundlage der in diesem Dossier dargestellten ersten Ergebnisse der RCT CA209-170 von Experten die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab als Standard-Erstlinien-Therapie empfohlen [23, 24].

Für die Gesamtschau der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gegenüber den Ergebnissen zur Verträglichkeit spielt der oben beschriebene Aspekt eine bedeutende Rolle, da in der RCT CA209-067 aufgrund der jeweiligen Operationalisierungen für den Endpunkt Gesamtüberleben die Effekte der Folgetherapien miterfasst wurden, dies für den Endpunkt Verträglichkeit jedoch nicht der Fall ist (Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.1.3.1.1.1 und 4.3.1.3.1.1.6). Somit entsteht eine Imbalance bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie zu Ungunsten der Kombinationstherapie: der Vorteil beim Gesamtüberleben wird potentiell unterschätzt, der Nachteil bei der Verträglichkeit hingegen überschätzt. Auch von der EMA wurde die Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch Folgetherapien als relevant für die Bewertung der Behandlungseffekte der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie angesehen [14]. Die DGHO teilt ebenso diese Einschätzung [22].

Des Weiteren ist das Nebenwirkungsprofil der als Monosubstanzen zugelassenen Immunonkologika Nivolumab und Ipilimumab bereits über viele Jahre hinweg gut untersucht [1, 2, 18]. Das Nebenwirkungsprofil der beiden Immunonkologika in Kombination wurde in klinischen Studien, u.a. in der in diesem Dossier dargestellten Studie CA209-067 sowie in der im ersten Dossier zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 07.06.2016 dargestellten Studie CA209-069, umfangreich erfasst und analysiert [54, 55, 68, 69, 90-92]. Aus diesen Untersuchungen und den daraus gewonnenen Erfahrungen im Umgang mit UE konnten wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden [1, 2]. Diese haben sich in der klinischen Routine, v.a. beim Einsatz der Einzelsubstanzen, über eine lange Zeit bewährt und stellen eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Kombinationstherapie Nivolu-

mab+Ipilimumab dar. Die Untersuchung der Nebenwirkungsprofile von Nivolumab und Ipilimumab und deren Kombination ist auch zukünftig Gegenstand umfassender Forschungsaktivitäten von B-MS. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE unter der Kombinationstherapie sind in den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab [1, 2] sowie in den gemäß Risk Management Plan erstellten und vom PEI genehmigten Arztbroschüren [19, 93], Patientenkarten [20, 94] sowie der Patientenbroschüre [21] zu finden. Diese Informationen sind in Abschnitt 3.4 in Modul 3D vom 27.06.2018 umfangreich dargestellt. Auch die in der Studie CA209-038 und CA209-170 aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse und Arzneimittelnebenwirkungen decken sich mit den bekannten und zu erwarteten Nebenwirkungen, sodass auch diese entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen in der Regel gut behandelbar sind.

Der Umgang mit UE im Rahmen der Therapie mit Immunonkologika, wie dem PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab und dem CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab, steht insgesamt im Fokus der aktuellen Forschung, um einen möglichst großen Therapieerfolg mit diesen v.a. bezüglich des Gesamtüberlebens sehr effektiven Wirkstoffklassen erzielen zu können. Eine frühzeitige Diagnose der UE und deren frühzeitige Behandlung ist dabei in der klinischen Praxis für den Therapieerfolg mit Immunonkologika essentiell [18]. Dieses geeignete Management im Umgang mit UE (d.h. intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose und frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern. Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung, i.d.R. mit Glucocorticoiden bei irUE, die Option, die Therapie fortzuführen [18]. Dies muss allerdings im Einzelfall nach dem Zustand des Patienten und dem Schweregrad des UE unter Beachtung der diesbezüglichen Angaben in der Fachinformation entschieden werden [1]. Mit Ausnahme der endokrinen irUE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in aller Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [1, 18]. Somit bedürfen die UE, die unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auftreten, einer besonderen Beachtung und einer intensiven Betreuung und Beobachtung der Patienten. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE dann aber im Allgemeinen nicht zwangsweise therapielimitierend.

Auch die Einschätzungen der DGHO und der EMA decken sich mit dieser Einschätzung. So wird ein strukturiertes Management der Nebenwirkungen bei der Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab vorausgesetzt, was jedoch zu keiner generellen Einschränkung der Therapie führt, den Status als Standardtherapie beim fortgeschrittenen Melanom nicht berührt und auch die Nutzen-Risiko-Abwägung nicht negativ beeinflusst [11, 22].

Subgruppenanalysen

CA209-067 – Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse für die ergänzend dargestellte BRAFwt-Teilpopulation (Fragestellung D2) sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Leichte Abweichungen in den Ergebnissen lassen sich durch die geringere Patientenzahl in der BRAFwt-Teilpopulation er-

klären. Zudem gibt es für das Subgruppenmerkmal BRAF-Mutationsstatus keinen Beleg für eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Folglich gibt es keine Rationale für eine separate Auswertung nach BRAF-Mutationsstatus und es werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation (Fragestellung D) herangezogen. Dies gilt für alle aufgeführten Endpunkte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene müssen zudem eine Reihe von Limitationen berücksichtigt werden ([9], Abschnitt 4.2.5.5). So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorlag. Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 357 durchgeführten Interaktionstests für die Gesamtpopulation bzw. 336 durchgeführten Interaktionstests für die BRAFwt-Teilpopulation (jeweils 17 bzw. 16 Subgruppen beim Gesamtüberleben und den übrigen 16 Wirksamkeitsendpunkten sowie bei den 4 Verträglichkeitsendpunkten) waren demnach 18 bzw. 17 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Zudem sind die Ergebnisse insbesondere dann nicht interpretierbar, wenn bestimmte Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen oder keine medizinische oder (patho-) physiologische Rationale für eine Effektmodifikation vorliegt. In diesen Fällen ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen und eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht.

Die in CA209-067 durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege für eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

CA209-038 – Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für die Studie CA209-038 wurden aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Subgruppenanalysen angefertigt (10 – 25 Patienten pro Studienarm). Die Vergleichsarme in dieser Studie enthielten nur 11 bzw. 10 Patienten (Studienteil 3 bzw. 4), so dass die Subgruppenanalysen kaum zu interpretieren wären. Dies gilt für alle Endpunkte.

CA209-170 – Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Aus den vorliegenden Publikationen sind keine a priori geplanten Subgruppenanalysen oder systematisch durchgeführten Subgruppenanalysen zu identifizieren. B-MS war zwar finanziell

an der Studie beteiligt, die Verantwortlichkeit der Planung und Durchführung lag jedoch bei der akademischen Studiengruppe, Zugang zu patientenindividuellen Daten besteht nicht. Es konnten somit keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zu Nivolumab

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-176):

- **Mortalität:** Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab beim Gesamtüberleben.

- **Lebensqualität:** Zusatznutzen nicht belegt.
  Es zeigten sich weder Vorteile noch Nachteile der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der ZVT.

- **Verträglichkeit:** Hinweis auf einen geringen Schaden für Jegliches UE sowie Hinweis auf einen erheblichen Schaden für UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE. Die beobachteten UE sind bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Bei Therapieabbruch wegen UE besteht trotzdem die Chance auf ein anhaltendes Ansprechen.

Es ergibt sich somit in einer Kategorie laut AM-NutzenV (Mortalität) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Nivolumab. In den Kategorien Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen. In der Kategorie Verträglichkeit ergibt sich ein erheblicher Schaden.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zum Gesamtüberleben zeigen einen positiven Trend für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab, mit den ergänzend dargestellten 85 %-Konfidenzintervallen sogar einen statistisch signifikanten Vorteil, der in der Studie CA209-067 durch das noch nicht erreichte mediane Überleben für die Kombinationstherapie, den numerischen Vorteil bei der 48-Monats-Überlebensrate und die HR im Zeitverlauf bestätigt wird. Das noch nicht signifikante Ergebnis ist somit durch die zu geringe Power in der noch zu frühen Analyse begründet. Vor diesem Hintergrund ist es zum Endpunkt Gesamtüberleben für den Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab gerechtfertigt, weitere in der Onkologie akzeptierte und relevante Endpunkte zu betrachten und zu berücksichtigen. Hierbei ist zum einen eine eindrückliche Verbesserung beim Progressionsfreien Überleben sowie der Objektiven Ansprechrate durch die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zu nennen. Ebenso zeigte sich eine erhebliche Verbesserung beim partiellen Ansprechen. Die Vorteile beim PFS und dem objektiven Ansprechen sind insbesondere bei noch unreifen Ergebnissen zum Gesamtüberleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer für eine immunonkologische Therapie mit eher langfristigen Wirkungsaspekten von großer Bedeutung für die Bewertung. Zudem spielt das Ansprechen auf die Therapie für den klinischen Einsatz der Kombinationstherapie aus Sicht der Behandler gerade in der Erstlinientherapie eine entscheidende Rolle. Insgesamt bedeutet dies

schon derzeit einen klinisch relevanten Nutzen, der aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zu quantifizieren ist.

Besonders hervorzuheben sind auch die Ergebnisse des Studienteils 4 der Studie CA209-038, der Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen untersucht. Die positiven Ergebnisse zu Gunsten der Kombinationstherapie in diesem besonders vulnerablen Patientenkollektiv hinsichtlich des Gesamtüberlebens verdeutlichen den Stellenwert der Kombinationstherapie in der Melanom-Therapie.

Auch die Daten der Studie CA209-170, die ebenfalls die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei Patienten mit Hirnmetastasen untersucht, weisen auf einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie hinsichtlich des intrakraniellen PFS und Ansprechen hin. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie CA209-170 ist eine Verzerrung durch eine Imbalance der Patientencharakteristika zu Studienbeginn hinsichtlich der Anzahl an Hirnmetastasen und der Summe der Durchmesser extrakranialer Metastasen zu berücksichtigen. Diese an den o.a. Parametern gemessen schwerer erkrankten Patienten sind häufiger in der mit der Kombinationstherapie behandelten Gruppe vertreten. Zudem ist der Anteil vorbehandelter Patienten unklar.

Dem derzeitig noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität steht der erhebliche Schaden in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber. Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich des Schadens in der Kategorie Verträglichkeit vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung:

- Es gibt keinerlei Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität durch die UE im Vergleich zu Nivolumab.
- UE treten primär in den ersten drei bis sechs Monaten während der Kombinationsphase auf. Danach treten insgesamt sehr wenig UE auf und die Anzahl ist entsprechend der Nivolumab-Monotherapie.
- Ein großer Teil der Patienten, der die Therapie wegen UE unter Nivolumab+Ipilimumab sehr früh abbricht, profitiert auch nach Therapieabbruch von einem lang anhaltenden Ansprechen [15].
- Ein großer Teil der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erhält im Laufe der Behandlung nach Progress unter einem PD-1-inhibierenden Antikörper als Folgetherapie Ipilimumab [16] und somit de facto eine Sequenztherapie aus PD-1-inhibierendem Antikörper gefolgt von Ipilimumab, die ebenfalls mit einer erhöhten Belastung der Patienten durch UE verbunden ist [17]. Die unter dieser Sequenz auftretenden UE werden jedoch im Gegensatz zu den Effekten auf das Gesamtüberleben im Rahmen der Studie nicht mehr erfasst, sodass eine Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie vorliegt.
- Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab und Ipilimumab ist über viele Jahre hinweg gut untersucht [1, 2, 18] und auch zukünftig Gegenstand umfassender Forschungs-

aktivitäten von B-MS. Aus den daraus gewonnenen Erfahrungen konnten bereits wirkungsvolle Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden [1, 2], die sich in der klinischen Routine über eine lange Zeit bewährt haben und eine wertvolle Grundlage für den Umgang mit den UE unter der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab darstellen.

- Umfangreiche Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit UE unter der Kombinationstherapie sind in der Fachinformation von Nivolumab [1] sowie in der gemäß Risk Management Plan erstellten und vom PEI genehmigten Arztbroschüre [93], Patientenkarte [94] und Patientenbroschüre [21] zu finden.

- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern.

- Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aufgrund von UE besteht nach deren erfolgreicher Behandlung, i.d.R. mit Glucocorticoiden bei irUE, die Option, die Therapie fortzuführen [18]. Dies muss allerdings im Einzelfall nach dem Zustand des Patienten und dem Schweregrad des UE unter Beachtung der diesbezüglichen Angaben in der Fachinformation entschieden werden [1].

- Mit Ausnahme der endokrinen irUE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Irreversible endokrine UE können in aller Regel mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [1, 18].

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend. Weiterhin gehen die UE im Allgemeinen nicht mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab einher.

Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Zusatznutzen somit in der Gesamtschau noch als „**nicht quantifizierbar**“ eingestuft.

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

Fragestellung D1: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-mutiertem Tumor (BRAF-V600-Teilpopulation)

Für die vom G-BA definierte Fragestellung D1 wurden keine Daten dargestellt. Es konnte keine relevante RCT für einen direkten Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.1). Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da eine Vernetzung der Evidenz der Checkpoint-Inhibitoren und der BRAF/MEK-Inhibitoren über einen Brückenkomparator nicht möglich war. Direkt vergleichende RCT, die Grundlage eines

solchen adjustierten indirekten Vergleichs wären, wurden vom G-BA bereits in vorangegangenen Verfahren aufgrund mangelnder Ähnlichkeit der Studien für einen indirekten Vergleich ausgeschlossen [12]. Beim American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018 präsentierten Atkins et al. allerdings Ergebnisse eines Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab mit den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib+Cobimetinib und Dabrafenib+Trametinib [13]. MAIC ist ein verbreitetes Vorgehen, um einen indirekten Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungsarmen durchzuführen, für die es weder eine direkt vergleichende RCT gibt, noch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator möglich wäre. Dieser Ansatz findet unter anderem bereits in der Bewertung von neuen Arzneimitteln durch das NICE Anwendung [82].

In Tabelle 4-177 und Abbildung 4-94 sind die Ergebnisse der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib für die in dem MAIC betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt.

Für den Endpunkt Mortalität zeigte sich in dieser Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab:

- Vergleich mit Dabrafenib+Trametinib:
  HR = 0,64 (95 %-KI: 0,46; 0,89)

- Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib:
  HR = 0,56 (95 %-KI: 0,36; 0,89)

Wie den Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in Abbildung 4-94 zu entnehmen ist, trennen sich die Kaplan-Meier-Kurven erst relativ spät, dann aber deutlich und konstant über die Zeit. So ist der statistisch signifikante Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen ab einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten umso deutlicher:

- Vergleich mit Dabrafenib+Trametinib:
  HR = 0,33 (95 %-KI: 0,18; 0,60)

- Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib:
  HR = 0,29 (95 %-KI: 0,14; 0,63)

Auch die Zusatzanalysen bestätigen die positiven Ergebnisse beim Gesamtüberleben:

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich ebenfalls ein positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab gegenüber den BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen, der, wie bereits beim Gesamtüberleben beobachtet, besonders im langfristigen Vergleich deutlich wurde. So zeigte sich ab einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab:

- Vergleich mit Dabrafenib+Trametinib:
  HR = 0,29 (95 %-KI: 0,14; 0,62)

- Vergleich mit Vemurafenib+Cobimetinib:
  HR = 0,15 (95 %-KI: 0,04; 0,54)

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar. So gibt es weder eine medizinische noch eine auf dem Wirkmechanismus basierende Rationale, die einen unterschiedlichen Effekt vermuten lassen würde. Somit sind nach Ansicht von B-MS auch Nivolumab oder Pembrolizumab neben den vom G-BA definierten Vergleichstherapien gleichwertige geeignete ZVT-Optionen und es gibt keine Rationale für eine Unterteilung der Patientenpopulation nach BRAF-Mutationsstatus. Daher gelten obige Ausführungen zur Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu Fragestellung D (Gesamtpopulation) analog auch für Fragestellung D1 (BRAF-V600-Teilpopulation). Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Zusatznutzen somit noch als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

Tabelle 4-177: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) für die BRAF-V600-Teilpopulation/ Fragestellung D1

Endpunkt MAIC	**Nivo+Ipi vs. BRAF+MEK Effektschätzer (95 %-KI)**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Mortalität		
Nivo+Ipi vs. Dabrafenib+Trametinib		
Gesamtüberleben: Progressionsfreies Überleben: Objektive Ansprechrate:	HR = 0,64 (0,46; 0,89) HR = 0,83 (0,63; 1,10) OR = 0,93 (0,60; 1,44)	Basierend auf den hier dargestellten Daten findet keine Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage statt. Die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1 wird anhand der Gesamtpopulation/Fragestellung D durchgeführt.
Nivo+Ipi vs. Vemurafenib+Cobimetinib		
Gesamtüberleben: Progressionsfreies Überleben: Objektive Ansprechrate:	HR = 0,56 (0,36; 0,89) HR = 0,94 (0,64; 1,39) OR = 0,72 (0,40; 1,29)	Basierend auf den hier dargestellten Daten findet keine Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage statt. Die Ableitung des Zusatznutzens für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1 wird anhand der

Endpunkt MAIC	Nivo+Ipi vs. BRAF+MEK Effektschätzer (95 %-KI)	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
		Gesamtpopulation/Fragestellung D durchgeführt.
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-V600 = BRAF-V600-mutiert; HR = Hazard Ratio; Ipi = Ipilimumab; KI = Konfidenzintervall; MEK = Mitogen-Activated Protein-Kinase-Kinase (synonym MAPKK); Nivo = Nivolumab; OR = Odds Ratio; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressionsfreies Überleben		

Abbildung aus Atkins et al. 2018 [13]

COBI = Cobimetinib; DAB = Dabrafenib; Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab; OS = Gesamtüberleben; TRAM = Trametinib; VEM = Vemurafenib

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens aus dem MAIC für den Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Dabrafenib+Trametinib (DAB+TRAM, links) und Vemurafenib+Cobimetinib (VEM+COBI, rechts) für die BRAF-V600-Teilpopulation/Fragestellung D1

Fragestellung D2: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (BRAFwt-Teilpopulation)

Für die in Fragestellung D2 untersuchte BRAFwt-Teilpopulation gelten obige Ausführungen zur Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu Fragestellung D (Gesamtpopulation). Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Zusatznutzen somit noch als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

Fragestellung D3: Vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Für die Fragestellung D3 wurden keine Daten dargestellt, da keine RCT für einen Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab versus der jeweiligen ZVT bei vorbehandelten Patienten identifiziert werden konnte (Abschnitt 4.3.1.1). Ein indirekter Vergleich konnte und wurde nicht durchgeführt. In den beiden Studien CA209-038 und CA209-170 wurden auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. In der Studie CA209-170 ist der Anteil nicht bekannt und Analysen zu dieser Teilpopulation wurden auch nicht publiziert. Bei der Studie CA209-038 handelt es sich um so geringe Fallzahlen (≤ 20 % der schon geringen Patientenzahl), dass auf eine separate Darstellung verzichtet wird.

Nach Ansicht von B-MS sind Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib ebenfalls geeignete Vergleichstherapien für vorbehandelte Patienten. Die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab wurde zudem unter anderem auf Grundlage des in der RCT CA209-067 durchgeführten Vergleichs mit Nivolumab von der EMA zugelassen, und zwar unabhängig vom Vorbehandlungsstatus. Somit ist die Unterscheidung zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten für den Einsatz der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab nicht relevant, da für beide Fragestellungen die gleiche Datengrundlage gilt.

Dementsprechend gelten obige Ausführungen zur Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu Fragestellung D (Gesamtpopulation) analog auch für Fragestellung D3. Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Zusatznutzen somit noch als „nicht quantifizierbar“ eingestuft.

Zusammenfassende Darstellung des abgeleiteten Zusatznutzens

In der Gesamtschau ergibt sich derzeit ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus, da es sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab für den Endpunkt Mortalität insgesamt um eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt, insbesondere durch einen positiven Trend für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, bei Betrachtung der 85 %-Konfidenzintervalle sogar durch einen statistisch signifikanten Vorteil, sowie eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens und einem verbesserten Ansprechen.

In den Subgruppenanalysen lagen vereinzelt Effektmodifikationen vor, die allerdings nicht konsistent über die zugehörigen Endpunkte auftraten und für die es keinerlei offenkundige (patho-) physiologische Rationale gibt. Daher ist eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht. **Der Zusatznutzen ist somit für alle Patientensubgruppen gleichermaßen belegt.**

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 0 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 4-178: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus	Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor(1)	*Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)*
Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor(1)	*Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)*
Vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom(1)	*Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)*
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (1) Der Zusatznutzen für die Teilpopulationen der therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor, der therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor sowie der vorbehandelten Patienten wird anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet.	

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 4.3.2.2) 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.

Entfällt.

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[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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.

[16] *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 CA209-067

- Studienberichte [54, 55, 95]
- Studienregistereinträge [60-63]
- Publikationen [68-71]
- Post-hoc-Auswertungen durch B-MS für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.1.2
    - Abschnitt 4.3.1.3
    - Anhang 4-G
    - Vollständige Darstellung der Subgruppenanalysen [59]

Studie CA209-038

- Studienregistereinträge [64, 65]
- Auswertungen durch B-MS für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.1.2
    - Abschnitt 4.3.1.3
    - Anhang 4-G

Studie CA209-170

- Studienregistereinträge [66, 67]
- Publikationen [23, 72]

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 GmbH & Co. KGaA (2015): Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2011): Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 09.06.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. (2015): Efficacy and safety of nivolumab in patients with braf v600 mutant and braf wild-type advanced melanoma: A pooled analysis of 4 clinical trials. JAMA Oncology; 1(4):433-40.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (2018): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.0 - April 2018, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 07.05.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.0.pdf.
5. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) (2017): Cutaneous melanoma. [Zugriff: 14.02.2018]. URL: http://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf.
6. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Esmo Guidelines Committee (2015): Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 26 Suppl 5:v126-32.
7. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. (2016): Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer; 63:201-17.
8. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team (2015): Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 19.01.2018]. URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
10. European Medicines Agency (EMA) (2016): Assessment report. OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0003. 1 April 2016.
11. European Medicines Agency (EMA) (2017): CHMP Type II variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0032. 14 September 2017.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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. Vom 7. Januar 2016. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf.

13. Atkins M, McDermott D, Tarhini A, Rael M, Gupte-Singh K, O'Brien E, et al. (2018): Matching-Adjusted Indirect Comparison of Nivolumab + Ipilimumab and BRAF + MEK Inhibitors for the Treatment of BRAF-Mutant Treatment-Naive Advanced Melanoma. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018, Chicago.
14. European Medicines Agency (EMA) (2017): Type II variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0032. 18 May 2017.
15. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. (2017): Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. J Clin Oncol; 35(34):3807-14.
16. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. (2017): Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. Eur J Cancer; 75:47-55.
17. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL, Jr., Lawrence DP, et al. (2016): Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol; 17(7):943-55.
18. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grunwald V, et al. (2016): Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Rev; 45:7-18.
19. Bristol-Myers Squibb (2018): YERVOY® (Ipilimumab) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Informationen zur Risikominimierung für medizinische Fachkräfte. Leitfaden für die Anwendung. Stand: Juni 2018.
20. Bristol-Myers Squibb (2018): YERVOY® (Ipilimumab) Patientenkarte. Stand: Juni 2018.
21. Bristol-Myers Squibb (2018): Ihr Wegweise zur Therapie mit YERVOY® (Ipilimumab). Stand: Februar 2018. [Zugriff: 14.03.2018]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Yervoy-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1.5_Patientenbroschuere.pdf?__blob=publicationFile&v=7.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2017): Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom BRAF WT, in Kombination mit Ipilimumab, Neubewertung nach Fristablauf) veröffentlicht am 15. September 2017, Vorgangsnummer 2017-06-15-D-295 IQWiG Bericht Nr. 540. [Zugriff: 09.03.2018]. URL: https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Nivolumab%20Melanom%20neues%20Anwendungsgebiet%20Neubewertung%20DGHO%20Stellungnahme%2020171006.pdf/?searchterm=stellungnahme%20nivolumab.
23. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. (2018): Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. The Lancet Oncology; 19(5):672-81.
24. Chapman PB (2018): Changing the standard of care for treating melanoma brain metastases. The Lancet Oncology; 19(5):589-91.

25. Larkin J, Ferrucci PF, Gonzalez R, Thomas L, Maio M, Hill A, et al. (2017): Efficacy of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination in patients with advanced melanoma (MEL) and elevated serum lactate dehydrogenase (LDH): a pooled analysis. Pigment Cell & Melanoma Research; 30(1):113-4.
26. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B, et al. (2017): Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. J Clin Oncol; 35(2):226-35.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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). Vom 15. Dezember 2016. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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). Vom 15. Dezember 2016. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4100/2016-12-12_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_TrG.pdf.
29. MSD SHARP & DOHME GMBH (2015): Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
30. Roche Pharma AG (2015): Fachinformation Cotellic® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
31. Novartis Pharma GmbH (2013): Fachinformation Tafinlar® 50/75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 12.02.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
32. Novartis Pharma GmbH (2014): Fachinformation Mekinist® 0,5/2 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
33. AMGEN GmbH (2015): Fachinformation IMLYGIC®10^6 / 10^8 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 12.02.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
34. Roche Pharma AG (2012): Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: http://www.fachinfo.de.
35. European Medicines Agency (EMA) (2017): 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). [Zugriff: 20.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf.
36. European Medicines Agency (EMA) (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012; EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. [Zugriff: 20.02.2018]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.

37. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). [Zugriff: 11.06.2018]. URL: https://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf.
38. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst; 85(5):365-76.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 § 35 a SGB V - Afatinib. Vom 8. Mai 2014. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 § 35 a SGB V - Ruxolitinib. Vom 6. November 2014. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom). Vom 20. April 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4326/2017-04-20_AM-RL-XII_Cabozantinib-D-263-TrG.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 - Osimertinib (Ablauf der Befristung). Vom 19. Oktober 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4602/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282_TrG.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Vom 17. März 2016. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf.

46. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A (2007): Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics; 25(5):365-84.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Trametinib. Vom 17. März 2016. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Riociguat. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2014. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf.
49. R Core Team (2017): A language and environment for statistical computing. Wien, Österreich.
50. Schwarzer G (2007): meta: An R package for meta-analysis. R News; 7(3):40-5.
51. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. (2015): Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol; 16(4):375-84.
52. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. (2015): Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; Supplementary appendix. Lancet Oncol; 16(4):375-84.
53. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol; 16(1):139-44.
54. Bristol-Myers Squibb (2015): NIVOLUMAB Interim Clinical Study Report for Study CA209067; 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; Report Date: 19.06.2015.
55. Bristol-Myers Squibb (2016): NIVOLUMAB Final Clinical Study Report for Study CA209067; 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; Report Date: 14.12.2016.
56. Bristol-Myers Squibb CORE SAFETY STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR MULTIPLE INDICATIONS; NIVOLUMAB PROGRAM; PROTOCOLS CA209; VERSION # 4.

57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Nivolumab (Melanom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte - Nr. 540. Stand: 13.09.2017. [Zugriff: 21.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1963/2017-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-295.pdf.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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. [Zugriff: 17.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4698/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_TrG.pdf.
59. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2018): Subgruppenanalysen. Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen. Stand: 27.06.2018.
60. Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-067; 2012-005371-13 - Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067) (NCT01844505). Stand des Eintrags: 16.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505
61. Bristol-Myers Squibb (2013): EUCTR2012-005371-13-BE - 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 (CA209-067; NCT01844505). Stand des Eintrags: 12.02.2018. [Zugriff: 13.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE
62. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): CA209-067; NCT01844505 - 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 (EUCTR2012-005371-13-BE). Stand des Eintrags: 12.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13
63. Bristol-Myers Squibb (2013): 2012-005371-13 - 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 Stand des Eintrags: 18.06.2015. [Zugriff: 13.04.2018]. URL: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-89AB46-20161110152528.pdf
64. Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-038; 2012-001840-23 - PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma (PD-1) (NCT01621490). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490

65. Bristol-Myers Squibb (2012): 2012-001840-23; CA209-038 - An Exploratory Study of the Biologic Effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab Treatment in Subjects With Advanced Melanoma (Unresectable or Metastatic) (NCT01621490). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 13.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490
66. Melanoma Institute Australia (2014): CA209-170; ACTRN12614001315606|ANZMTG 01.14 - Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases (ABC) (NCT02374242). Stand des Eintrags: 14.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242
67. Melanoma Institute Australia (2014): ACTRN12614001315606 - A phase II study assessing the intracranial response to nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases (ACTRN12614001315606). Stand des Eintrags: 19.03.2018. [Zugriff: 13.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606
68. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. (2015): Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med; 373(1):23-34.
69. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. (2015): Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; Supplementary Appendix. N Engl J Med; 373(1):23-34.
70. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2017): Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer; 82:80-91.
71. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. (2017): Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med; 377(14):1345-56.
72. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. (2018): Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. Supplementary appendix. The Lancet Oncology; 19(5)
73. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. (2015): Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. Br J Dermatol; 172(6):1646-50.
74. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, et al. (2004): Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. J Clin Oncol; 22(11):2101-7.
75. International Conference on Harmonisation (ICH) (1993): ICH harmonised tripartite guideline: Studies in support of special populations: geriatrics E7. Current step 4 version dated 24 June 1993. [Zugriff: 24.01.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf.
76. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. (2009): Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol; 27(36):6199-206.

77. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. (2012): Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med; 366(26):2443-54.
78. Patel SP, Kurzrock R (2015): PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Mol Cancer Ther; 14(4):847-56.
79. Ribas A, Hu-Lieskovan S (2016): What does PD-L1 positive or negative mean? J Exp Med; 213(13):2835-40.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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. [Zugriff: 17.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3158/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_BAnz.pdf.
81. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 4E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab. Stand: 14.06.2018.
82. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014): Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Technology appraisal guidance. Published: 23 April 2014. [Zugriff: 08.05.2018]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta311/resources/bortezomib-for-induction-therapy-in-multiple-myeloma-before-highdose-chemotherapy-and-autologous-stem-cell-transplantation-pdf-82602421404613.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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. [Zugriff: 28.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf.
84. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, Ramaiya N, Panageas KS, Lawrence DP, et al. (2013): Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. Oncologist; 18(6):726-32.
85. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, Grimaldi AM, Sileni VC, Pigozzo J, et al. (2014): Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. Eur J Cancer; 50(1):121-7.
86. Alexander M, Mellor JD, McArthur G, Kee D (2014): Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. Med J Aust; 201(1):49-53.
87. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, et al. (2011): Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer; 117(8):1687-96.
88. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob J-J, Flaherty KT, Arance A, et al. (2017): Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF-V600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology; 18(7):863-73.
89. Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-064 - Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate

064) (NCT01783938). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938

90. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 4 E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab. Stand: 07.06.2016. [Zugriff: 28.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf.
91. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. (2015): Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med; 372(21):2006-17.
92. Bristol-Myers Squibb (2014): NIVOLUMAB Final Clinical Study Report for Study CA209069; A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE BLINDED STUDY OF NIVOLUMAB (BMS-936558) IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB VS IPILIMUMAB ALONE IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED, UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 05.12.2014.
93. Bristol-Myers Squibb (2018): OPDIVO® (Nivolumab) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte. Leitfaden für die Anwendung. Stand: Mai 2018. [Zugriff: 26.06.2018]. URL: http://rmp.b-ms.de/OPDIVO_Leitfaden.
94. Bristol-Myers Squibb (2018): OPDIVO® (Nivolumab) Patientenkarte. Stand: Mai 2018. [Zugriff: 26.06.2018]. URL: http://rmp.b-ms.de/OPDIVO_Patientenkarte.
95. Bristol-Myers Squibb (2015): Nivolumab Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209067; PD-L1 Results Using a Validated IHC Assay; A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERDSUS IPILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 18.06.2015
96. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2018, MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 02, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 02, 2018
Datum der Suche	03.04.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien [96]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	nivolumab*.mp.[a]	1889
2	opdivo*.mp.	42
3	“bms-936558”.mp.	22
4	“bms 936558“.mp.	22
5	“bms936558“.mp.	0
6	“mdx-1106“.mp.	3
7	“mdx 1106”.mp.	3
8	“mdx1106“.mp.	0
9	“ono-4538”.mp.	11
10	“ono 4538“.mp.	11
11	“ono4538”.mp.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1899
13	ipilimumab*.mp.	2182
14	exp IPILIMUMAB/	1177
15	yervoy*.mp.	50
16	strentarga.mp.	0
17	“bms-734016”.mp.	3
18	“bms 734016”.mp.	3
19	“bms734016”.mp.	1
20	“mdx-010”.mp.	23
21	“mdx 010”.mp.	23
22	“mdx010”.mp.	8
23	“mdx-101”.mp.	3
24	“mdx 101”.mp.	3
25	”mdx101”.mp.	0
26	“mdx ctla 4”.mp.	2
27	“mdx-ctla-4”.mp.	2
28	“mdx ctla-4”.mp.	2

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2018, MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 02, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 02, 2018
Datum der Suche	03.04.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien [96]

29	“mdxctla4”.mp.	0
30	“cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibody“.mp.	23
31	“monoclonal antibody ctla-4“.mp.	0
32	“monoclonal antibody ctla4“.mp.	1
33	“moab ctla-4“.mp.	0
34	“moab ctla4“.mp.	0
35	“anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody”.mp.	6
36	“anti-ctla-4 monoclonal antibody”.mp.	59
37	“anti-ctla4 monoclonal antibody”.mp.	21
38	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	2243
39	12 and 38	618
40	exp Skin Neoplasms/ or exp Melanoma/	166410
41	melanoma*.mp.	117465
42	40 or 41	194898
43	randomized controlled trial.pt.	456661
44	randomized.mp.	722378
45	placebo.mp.	190735
46	43 or 44 or 45	779138
47	39 and 42 and 46	50

[a] kein MeSH-Term verfügbar

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	03.04.2018 (aktualisiert am 10.04.2018)
Zeitsegment	1974 to 2018 April 02
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien [96]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nivolumab/	6987
2	nivolumab*.mp.	7252
3	opdivo*.mp.	394
4	“bms-936558”.mp.	453
5	“bms 936558“.mp.	453
6	“bms936558“.mp.	1
7	“mdx-1106”.mp.	305
8	“mdx 1106“.mp.	305
9	“mdx1106”.mp.	3
10	“ono-4538“.mp.	199
11	“ono 4538“.mp.	199
12	“ono4538“.mp.	1
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	7355
14	exp ipilimumab/	8748
15	ipilimumab*.mp.	9024
16	yervoy*.mp.	646
17	strentarga.mp.	0
18	“bms-734016”.mp.	28
19	“bms 734016”.mp.	28
20	“bms734016”.mp.	1
21	“mdx-010”.mp.	301
22	“mdx 010”.mp.	301
23	“mdx010”.mp.	46
24	“mdx-101”.mp.	25
25	“mdx 101”.mp.	25
26	“mdx101”.mp.	0
27	“mdx ctla 4”.mp.	4
28	“mdx-ctla-4”.mp.	4
29	”mdx ctla-4”.mp.	4
30	“mdxctla4”.mp.	0
31	exp cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibody/	1789

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	03.04.2018 (aktualisiert am 10.04.2018)	
Zeitsegment	1974 to 2018 April 02	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien [96]	
32	“cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibody“.mp.	1809
33	“monoclonal antibody ctla-4”.mp.	14
34	“monoclonal antibody ctla4”.mp.	9
35	“moab ctla-4”.mp.	0
36	“moab ctla4”.mp.	0
37	“anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody”.mp.	7
38	“anti-ctla-4 monoclonal antibody”.mp.	125
39	“anti-ctla4 monoclonal antibody”.mp.	51
40	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	10262
41	13 and 40	3445
42	exp metastatic melanoma/ or exp melanoma/	140808
43	exp skin cancer/ or exp skin tumor/	169716
44	melanoma*.mp.	178026
45	42 or 43 or 44	314970
46	random*.tw.	1291426
47	placebo*.mp.	417193
48	double-blind*.tw.	188294
49	46 or 47 or 48	1537776
50	41 and 45 and 49	366

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	03.04.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	nivolumab*[a]	599
2	opdivo*	19
3	“bms-936558” or “bms 936558” or bms 936558 or “bms936558”	14
4	“mdx-1106” or “mdx 1106” or mdx 1106 or “mdx1106”	4
5	“ono-4538” or “ono 4538” or ono 4538 or “ono4538”	15
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	601
7	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	67
8	ipilimumab*	543
9	yervoy*	11
10	strentarga	0
11	"bms-734016" or "bms 734016" or bms 734016 or "bms734016"	0
12	"mdx-010" or "mdx 010" or mdx 010 or "mdx010"	16
13	"mdx-101" or "mdx 101" or mdx 101 or "mdx101"	1
14	"mdx-ctla-4" or "mdx ctla-4" or mdx ctla-4 or "mdx ctla 4" or mdx ctla 4 or “mdxctla4”	1
15	cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibod*	250
16	"cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibody"	47
17	monoclonal antibod* ctla-4	96
18	"monoclonal antibody ctla-4"	0
19	monoclonal antibod* ctla4	27
20	"monoclonal antibody ctla4"	0
21	moab ctla-4 or "moab ctla-4"	0
22	moab ctla4 or "moab ctla4"	0
23	"anti-cytotoxic t-lymphocyte associated antigen-4 monoclonal antibody"	1
24	anti-cytotoxic t-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibod*	6
25	"anti-ctla-4 monoclonal antibody"	8
26	anti-ctla-4 monoclonal antibod*	34
27	"anti-ctla4 monoclonal antibody"	5
28	anti-ctla4 monoclonal antibod*	14
29	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	702
30	#6 and #29	237

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	03.04.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
31	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1341
32	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1460
33	melanoma*	4117
34	skin neoplasm*	4098
35	#31 or #32 or #33 or #34	7143
36	#30 and #35	154
37	Kategorie “Trials”	148
[a]: für Nivolumab lag kein MeSH-Term vor		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie[a]	melanoma [DISEASE] AND (nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538 OR ipilimumab OR yervoy OR bms-734016 OR mdx-010 OR mdx-101) [TREATMENT]
Treffer	**273**
[a]: Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie	nivolumab* AND melanoma* OR opdivo* AND melanoma* OR bms-936558* AND melanoma* OR mdx-1106* AND melanoma* OR ono-4538* AND melanoma* OR ipilimumab* AND melanoma* OR yervoy* AND melanoma* OR bms-734016* AND melanoma* OR mdx-010* AND melanoma* OR mdx-101* AND melanoma*
Treffer	**501** Einträge zu **302** Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie[a]	melanoma* AND (nivolumab* OR opdivo* OR bms-936558 OR mdx-1106 OR ono-4538 OR ipilimumab* OR yervoy* OR bms-734016 OR mdx-010 OR mdx-101)
Treffer	**66**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet.bund.de/dynamic/de/klinischepruefungen/index.html
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie (1)	nivolumab* [Active substance] ODER opdivo* [Active substance] ODER bms-936558 [Active substance] ODER mdx-1106 [Active substance] ODER ono-4538 [Active substance] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (1)	9
Suchstrategie (2)	nivolumab* [Title] ODER opdivo* [Title] ODER bms-936558 [Title] ODER mdx-1106 [Title] ODER ono-4538 [Title] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (2)	9
Suchstrategie (3)	nivolumab* [Product name/code] ODER opdivo* [Product name/code] ODER bms-936558 [Product name/code] ODER mdx-1106 [Product name/code] ODER ono-4538 [Product name/code] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (3)	9
Suchstrategie (4)	ipilimumab* [Active substance] ODER yervoy* [Active substance] ODER bms-734016 [Active substance] ODER mdx-010 [Active substance] ODER mdx-101 [Active substance] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (4)	21

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet.bund.de/dynamic/de/klinischepruefungen/index.html
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie (5)	ipilimumab* [Title] ODER yervoy* [Title] ODER bms-734016 [Title] ODER mdx-010 [Title] ODER mdx-101 [Title] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (5)	18
Suchstrategie (6)	ipilimumab* [Product name/code] ODER yervoy* [Product name/code] ODER bms-734016 [Product name/code] ODER mdx-010 [Product name/code] ODER mdx-101 [Product name/code] UND melanom* [Medical condition]
Treffer (6)	21
Treffer (1-6)[a]	**24**
[a]: 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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 082016-058 - Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03126461). Stand des Eintrags: 16.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126461	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
02	University of Colorado, Denver (2015): 14-0948.cc - Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02403778). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02403778	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
03	NewLink Genetics Corporation (2017): NLG2107 - A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03301636). Stand des Eintrags: 09.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03301636	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
04	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2016): 16-PP-02 - Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02799901). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02799901	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
05	Amgen (2012): 20110264 2012-000307-32 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01740297). Stand des Eintrags: 21.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01740297	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
06	Rabih Said (2015): C-100-41 HSC-MS-14-0070 (Other Identifier: UTHSC-H CPHS (IRB)) - Phase I-II Pilot Study to Evaluate the Immune-mediated Effects of an Autologous Tumor-derived Heat Shock Protein-peptide Complex 96 (HSPPC-96) Combined With Ipilimumab in Patients With Therapeutically Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02452281). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02452281	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
07	University of Utah (2012): HCI56809 - A Phase I Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01672450). Stand des Eintrags: 08.07.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01672450	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
08	Institut Claudius Regaud (2017): 16CUTA07 - TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03293784). Stand des Eintrags: 20.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293784	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
09	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2015): GEM-1402 2015-004429-15 (EudraCT Number) - Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02626962). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626962	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
10	Incyte Corporation (2012): INCB 24360-201 - A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With INCB024360 or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01604889). Stand des Eintrags: 17.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01604889	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
11	Hospices Civils de Lyon (2017): 69HCL17_0043 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With a First Line Therapy of Nivolumab +/- Ipilimumab (IMMUNONIVO/MelpredictPD1). - ClinicalTrials.gov (NCT03225365). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03225365	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
12	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0605 NCI-2016-01940 (Registry Identifier: NCI CTRP) - A Phase II Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-Mutated Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02910700). Stand des Eintrags: 25.09.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02910700	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
13	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M4 - A Phase 1b, Open-label, Dose Escalation Study Investigating Different Doses of SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02608437). Stand des Eintrags: 18.11.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02608437	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
14	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2010): DeCOG -MM-PAL11 - THE IPI - Multibasket Trial in Advanced Melanoma: Prospective Clinical Phase II Multibasket Study in Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG MM-PAL11) - ClinicalTrials.gov (NCT01355120). Stand des Eintrags: 23.06.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01355120	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
15	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 11 - Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh STEreotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA) - ClinicalTrials.gov (NCT03354962). Stand des Eintrags: 28.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03354962	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
16	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2016): PICI0001 16-043 (Other Identifier: Memorial Sloan Kettering Cancer Center) - A Randomized, Phase 2 Study of Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02731729). Stand des Eintrags: 06.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02731729	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
17	Oslo University Hospital (2013): Ipi4 - Phase IV Ipilimumab in Melanoma: A National, Multicenter, Interventional Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02068196). Stand des Eintrags: 07.04.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02068196	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
18	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2011): CSET 2010/1663 - Mel-Ipi-Rx 2010-020317-93 (EudraCT Number) - A Dose Escalation Phase I Study of Radiotherapy Administered in Combination With Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (Ipilimumab) in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Advanced Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01557114). Stand des Eintrags: 09.06.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01557114	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
19	Nantes University Hospital (2017): RC15_0247 - Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients: Pilot Study Phase I/II - ClinicalTrials.gov (NCT03374839). Stand des Eintrags: 20.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03374839	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
20	Viralytics (2014): VLA-013 PHS IRB: 14-241 (Other Identifier: Providence Health & Services) - A PHASE 1b STUDY OF INTRATUMORAL CAVATAK® (COXSACKIEVIRUS A21, CVA21) AND IPILIMUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA (VLA-013 MITCI) - ClinicalTrials.gov (NCT02307149). Stand des Eintrags: 12.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02307149	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
21	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG0304 1303-1217 (Other Identifier: Office of Biotechnology Activities (OBA)) - A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02054520). Stand des Eintrags: 29.10.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054520	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
22	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2011-1157 NCI-2014-01238 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01827111). Stand des Eintrags: 09.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01827111	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
23	Bristol-Myers Squibb (2018): CA224-047 2017-003583-12 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03470922). Stand des Eintrags: 29.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03470922	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
24	VU University Medical Center (2017): 2015.300 - Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03313323). Stand des Eintrags: 18.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03313323	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
25	New York University School of Medicine (2016): 16-00098 - A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02970981). Stand des Eintrags: 18.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970981	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
26	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9DA - A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT03165422). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165422	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
27	University of Utah (2017): HCI102346 - Phase II Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma (Neo-NivoHF10) - ClinicalTrials.gov (NCT03259425). Stand des Eintrags: 21.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03259425	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
28	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014.884 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT02626065). Stand des Eintrags: 22.08.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626065	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
29	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2018): 2125-MEL-301 - A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Subjects With Anti-PD-1 Refractory Melanoma (Illuminate 301) - ClinicalTrials.gov (NCT03445533). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03445533	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
30	New York University School of Medicine (2016): 15-00906 - A Phase 1 Study of TRAIL-DR5 Antibody DS-8273a Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02983006). Stand des Eintrags: 22.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983006	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
31	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2015-0041 NCI-2015-01520 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02519322). Stand des Eintrags: 21.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02519322	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
32	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-1165 NCI-2014-01836 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase I / II Study of the Combination of Doxycycline With Temozolomide and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01590082). Stand des Eintrags: 13.11.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01590082	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
33	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15651 NCI-8316 (Other Identifier: NCI protocol #) - A Phase I Trial of a 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01176474). Stand des Eintrags: 16.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176474	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
34	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-438 - Yervoy® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02717364). Stand des Eintrags: 07.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02717364	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
35	Italian Network for Tumor Biotherapy (2012): NIBIT-M1 2010-019356-50 (EudraCT Number) - A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01654692). Stand des Eintrags: 13.05.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01654692	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
36	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-742 2016-001941-26 (EudraCT Number) - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02905266). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02905266	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
37	California Pacific Medical Center Research Institute (2015): 703131-1 - A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02400385). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02400385	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
38	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-915 2016-003729-41 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03068455). Stand des Eintrags: 27.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03068455	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
39	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-654 - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy or In Combination With Ipilimumab In Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02990611). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02990611	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
40	Wolfram Samlowski (2012): BMS CA184-168 - Phase II Evaluation of Concurrent Ipilimumab Therapy and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01565837). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01565837	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
41	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-024 - 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 Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo - ClinicalTrials.gov (NCT00324155). Stand des Eintrags: 03.11.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00324155	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
42	Dana-Farber Cancer Institute (2008): 08-142 CA184-058 AVF 4122s - A Phase I Trial of Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00790010). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00790010	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
43	Ludwig Institute for Cancer Research (2016): LUD2015-006 - A Pilot (Phase 1) Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade (Ipilimumab and Nivolumab) Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02659540). Stand des Eintrags: 19.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02659540	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
44	National Center for Tumor Diseases, Heidelberg (2010): NCT-2009-11-02-53 - Phase II Trial of Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1 - ClinicalTrials.gov (NCT01216696). Stand des Eintrags: 12.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01216696	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
45	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-511 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02714218). Stand des Eintrags: 29.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02714218	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
46	New York University School of Medicine (2012): 12-02746 - Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01689974). Stand des Eintrags: 23.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01689974	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
47	Craig L Slingluff, Jr (2015): 17780 - A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a Helper Peptide Vaccine Plus CTLA-4 Blockade in Melanoma Patients (Mel62; 6PAC) - ClinicalTrials.gov (NCT02385669). Stand des Eintrags: 29.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02385669	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
48	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-248 - A Randomized, Open-Label, Two-arm, Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy Naïve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine - ClinicalTrials.gov (NCT02545075). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02545075	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
49	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-401 2015-001274-17 (EudraCT Number) - 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 CheckMate 401: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 401 - ClinicalTrials.gov (NCT02599402). Stand des Eintrags: 06.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02599402	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
50	Takara Bio Inc. (2017): TBI1401-02 - A Phase II Study of Combination Treatment With TBI-1401(HF10), a Replication-competent HSV-1 Oncolytic Virus, and Ipilimumab in Japanese Patients With Stage IIIB, IIIC, or IV Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03153085). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03153085	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
51	Bristol-Myers Squibb (2013): CA184-396 - Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01990859). Stand des Eintrags: 14.03.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01990859	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
52	Ludwig Institute for Cancer Research (2012): LUD2012-005 - Phase 1/2 Study of the Combination of a Mouse Monoclonal Antibody to OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01689870). Stand des Eintrags: 01.04.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01689870	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
53	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-939 - The Effectiveness of Nivolumab (OPDIVO®) Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma: An Early Retrospective, Observational Study in Germany - ClinicalTrials.gov (NCT03205722). Stand des Eintrags: 04.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03205722	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
54	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2016): C28003 U1111-1177-4142 (Other Identifier: WHO) 2015-005554-35 (EudraCT Number) - An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02723006). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02723006	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
55	Takara Bio Inc. (2014): T14-10682 - A Phase II Study of Combination Treatment With HF10, a Replication-competent HSV-1 Oncolytic Virus, and Ipilimumab in Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02272855). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02272855	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
56	University of Texas Southwestern Medical Center (2013): STU 102013-007 SCCC-05613 (Other Identifier: Simmons Cancer Center) - A Two-Arm, Single Center Pase 1b Trial of Bavituximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01984255). Stand des Eintrags: 29.12.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01984255	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
57	Prometheus Laboratories (2013): 12PLK02 - Open-Label, Randomized, Multi-Center Study Comparing the Sequence of High Dose Aldesleukin (Interleukin-2) and Ipilimumab (Yervoy) in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01856023). Stand des Eintrags: 17.07.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01856023	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
58	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-204 - A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02320058). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02320058	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
59	Robert R. McWilliams, MD (2017): MEL16-252 - Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252 - ClinicalTrials.gov (NCT03241186). Stand des Eintrags: 22.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241186	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
60	Inge Marie Svane (2017): MM1636 - Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03047928). Stand des Eintrags: 09.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03047928	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
61	Georgetown University (2016): 2016-0420 CA209-763 (Other Identifier: Bristol-Myer Squibb (BMS)) - A Study to Estimate the Anti-Tumor Activity and Identify Potential Predictors of Response in Patients With Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Standard Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02978443). Stand des Eintrags: 20.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02978443	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
62	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-008 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00289627). Stand des Eintrags: 28.09.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00289627	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
63	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2011): MCC-16755 - A Phase Ib Study of Yervoy With Sylatron for Patients With Unresectable Stages IIIB/C/IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01496807). Stand des Eintrags: 28.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01496807	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
64	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-022 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00289640). Stand des Eintrags: 02.03.2010. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00289640	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
65	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 17P.641 - Phase II Study of Adjuvant Nivolumab in Patients With Resected Stage IIB/IIC Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03405155). Stand des Eintrags: 29.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03405155	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
66	Ludwig Institute for Cancer Research (2013): LUD2012-003 - A Phase I Study of Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01838200). Stand des Eintrags: 08.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01838200	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
67	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-172 2014-001286-28 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02156804). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02156804	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
68	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-202 - Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01681212). Stand des Eintrags: 11.06.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01681212	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
69	Universitair Ziekenhuis Brussel (2016): 2016-BN-001 - A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases - ClinicalTrials.gov (NCT02941744). Stand des Eintrags: 25.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02941744	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
70	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-066 2012-003718-16 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01721772). Stand des Eintrags: 11.07.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721772	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
71	Stanford University (2011): IRB-21970 SU-08242011-8306 (Other Identifier: Stanford University) MEL0005 (Other Identifier: OnCore) - A Pilot Study of Ipilimumab in Subjects With Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01449279). Stand des Eintrags: 21.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01449279	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
72	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-240 2012-002054-24 (EudraCT Number) - A Single Arm Open-Label Phase II Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01673854). Stand des Eintrags: 19.07.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01673854	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
73	The First People's Hospital of Changzhou (2015): Melanoma001 - A Study of Ipilimumab Plus Cytokine-induced Killer Immunotherapy for Stage II Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02498756). Stand des Eintrags: 15.07.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02498756	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
74	Diwakar Davar (2012): 11-063 11-063 (Other Identifier: University of Pittsburgh Cancer Institute) - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab (3 mg/kg or 10 mg/kg) and High Dose IFN-A2B in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: a Randomized Safety, Efficacy and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT01608594). Stand des Eintrags: 15.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01608594	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
75	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-243 2012-003291-38 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01709162). Stand des Eintrags: 30.11.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01709162	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
76	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-169 2011-004029-28 (EudraCT Number) - A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg Versus at 10 mg /kg in Subjects With Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01515189). Stand des Eintrags: 22.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01515189	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
77	M.D. Anderson Cancer Center (2011): 2011-0074 - IPI-Biotherapy for Patients With Metastatic Melanoma Previously Treated With Cytotoxic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT01409187). Stand des Eintrags: 26.01.2012. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01409187	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
78	Lynn E. Spitler, MD (2011): GIPI BMS 184051 (Other Grant/Funding Number: BMS 184051) Genzyme LEU001 (Other Grant/Funding Number: Genzyme LEU001) - GM-CSF and Ipilimumab as Therapy in Metastatic Melanoma, a Phase II Study - ClinicalTrials.gov (NCT01363206). Stand des Eintrags: 10.03.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01363206	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
79	M.D. Anderson Cancer Center (2010): 2009-0408 NCI-2011-00565 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase II Study of Ipilimumab Plus Temozolomide in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01119508). Stand des Eintrags: 17.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01119508	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
80	The Netherlands Cancer Institute (2014): M14TIL - Randomized Phase III Study Comparing a Non-myeloablative Lymphocyte Depleting Regimen of Chemotherapy Followed by Infusion of Tumor Infiltrating Lymphocytes and Interleukin-2 to Standard Ipilimumab Treatment in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02278887). Stand des Eintrags: 12.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02278887	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
81	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2012): GCO 14-0677 114660 (Other Identifier: CA184-061) - Phase II Study of CTLA-4 Blockade and Low Dose Cyclophosphamide in Patients With Advanced Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01740401). Stand des Eintrags: 06.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01740401	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
82	AHS Cancer Control Alberta (2016): IIT-RATIO-CCI-01 - Rational Approach To Immuno-Oncology Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02700971). Stand des Eintrags: 19.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02700971	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
83	Merck Sharp & Dohme Corp. (2013): 3475-006 2012-004907-10 (EudraCT Number) MK-3475-006 (Other Identifier: Merck Protocol Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01866319). Stand des Eintrags: 19.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01866319	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
84	Ultimovacs AS (2014): UV1/hTERT-MM 2013-005582-39 (EudraCT Number) - Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02275416). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02275416	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
85	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (2018): CHUV-DO-ATATIL-2016 - Phase I Study to Assess Feasibility and Safety of Adoptive Transfer of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Combination With Interleukin-2 Followed by Nivolumab Rescue for Advanced Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03475134). Stand des Eintrags: 26.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03475134	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
86	The Netherlands Cancer Institute (2015): N14OPC CA209-278 (Other Grant/Funding Number: BMS) NL51280.031.14 (Registry Identifier: CCMO register) - Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02437279). Stand des Eintrags: 18.07.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02437279	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
87	Bristol-Myers Squibb (2014): - Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02186249). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02186249	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
88	Diwakar Davar (2009): 08-144 - Immunogenicity and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Ipilimumab for Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00972933). Stand des Eintrags: 07.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00972933	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
89	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2011): 10-101 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01323517). Stand des Eintrags: 07.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01323517	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
90	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2015): IMMUNED - Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED - ClinicalTrials.gov (NCT02523313). Stand des Eintrags: 07.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02523313	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
91	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2015): 2125-204 - A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02644967). Stand des Eintrags: 27.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02644967	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
92	Bart Neyns (2011): UZB-VUB-10-001 2010-023058-35 (EudraCT Number) - Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01302496). Stand des Eintrags: 24.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01302496	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
93	Bristol-Myers Squibb (2011): CA220-007 - Safety Study of IL-21/Ipilimumab Combination in the Treatment of Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01489059). Stand des Eintrags: 29.08.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01489059	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
94	Providence Health & Services (2014): 14-004A - Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02117362). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02117362	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
95	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-486 - Study of Autoimmune Disease Complications Following Ipilimumab Treatment Among Melanoma Patients With Underlying Autoimmune Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT02739386). Stand des Eintrags: 27.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02739386	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
96	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-0919 NCI-2012-00665 (Registry Identifier: NCI CTRP) 1R21CA208609-01 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01585194). Stand des Eintrags: 05.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01585194	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
97	James Graham Brown Cancer Center (2013): BCC-MEL-11-02 (Ipi2) - A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02009397). Stand des Eintrags: 23.11.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02009397	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
98	James Graham Brown Cancer Center (2013): BCC-MEL-11-01 - Ipilimumab Administered to Stage IIIC Stage IV Melanoma After Reg. T Cell Depletion With Denileukin Diftitox - ClinicalTrials.gov (NCT02009384). Stand des Eintrags: 23.11.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02009384	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
99	Duke University (2014): Pro00046479 - Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02115243). Stand des Eintrags: 08.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02115243	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
100	California Pacific Medical Center Research Institute (2011): BBI Total Therapy - Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab for Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01743157). Stand des Eintrags: 29.08.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01743157	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
101	OncoSec Medical Incorporated (2017): OMS-I103 - pIL-12 and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03132675). Stand des Eintrags: 14.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03132675	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
102	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-042 - Evaluation of Tumor Response to Ipilimumab in the Treatment of Melanoma With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT00623766). Stand des Eintrags: 09.06.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00623766	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
103	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-178 2012-002249-39 (EudraCT Number) - Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage lV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01696045). Stand des Eintrags: 29.08.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01696045	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
104	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-069 2013-002018-11 (EudraCT Number) - Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01927419). Stand des Eintrags: 07.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01927419	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
105	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-238 2014-002351-26 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT02388906). Stand des Eintrags: 05.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02388906	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
106	Bristol-Myers Squibb (2007): - Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT00495066). Stand des Eintrags: 03.06.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00495066	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
107	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-038 2012-001840-23 (EudraCT Number) - PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01621490). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01621490	keiner (Studie wird eingeschlossen)
108	Bristol-Myers Squibb (2010): CA206-005 - Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01245556). Stand des Eintrags: 12.06.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01245556	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
109	Ludwig Institute for Cancer Research (2013): LUD2012-004 - NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01810016). Stand des Eintrags: 09.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01810016	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
110	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2016): 2015-005429-37 2015/2334 (Other Identifier: CSET Number) - A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02857569). Stand des Eintrags: 29.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02857569	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
111	Bristol-Myers Squibb (2009): CA184-087 - Comparison of Ipilimumab Manufactured by 2 Different Processes in Participants With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00920907). Stand des Eintrags: 20.06.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00920907	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
112	Bristol-Myers Squibb (2009): CA209-004 (MDX1106-04) (Other Identifier: Medarex) - Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01024231). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01024231	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
113	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG2103 - Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02073123). Stand des Eintrags: 23.03.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02073123	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
114	University of Washington (2013): 9031 NCI-2013-01757 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9031 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) P30CA015704 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01970527). Stand des Eintrags: 10.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01970527	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
115	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2012): MCC-17057 CA184-213 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Ipilimumab With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Melanoma Mets Pts - ClinicalTrials.gov (NCT01701674). Stand des Eintrags: 23.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01701674	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
116	Maria Constantinou (2016): BrUOG 324 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02656706). Stand des Eintrags: 04.08.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02656706	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
117	University of Utah (2014): HCI68132 - Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02200562). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02200562	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
118	Bristol-Myers Squibb (2008): MDX010-15 CA184-001 (Other Identifier: BMS) - Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00729950). Stand des Eintrags: 26.04.2010. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00729950	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
119	M.D. Anderson Cancer Center (2011): 2011-0073 NCI-2011-02768 (Registry Identifier: NCI CTRP) - IPI Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01409174). Stand des Eintrags: 31.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01409174	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
120	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-064 - Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064) - ClinicalTrials.gov (NCT01783938). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01783938	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
121	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-067 2012-005371-13 (EudraCT Number) - Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067) - ClinicalTrials.gov (NCT01844505). Stand des Eintrags: 16.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01844505	keiner (Studie wird eingeschlossen)
122	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17439 - Phase I of Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor Panobinostat With Ipilimumab With Unresectable III/IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02032810). Stand des Eintrags: 11.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02032810	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
123	Bristol-Myers Squibb (2006): CDR0000486705 NCI-06-C-0159 NCI-P6951 MDX-NCI-06-C-0159 - Ipilimumab With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Previously Treated Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00357461). Stand des Eintrags: 15.05.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00357461	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
124	Celldex Therapeutics (2015): CDX1127-03 - A Study of Varlilumab (Anti-CD27) and Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02413827). Stand des Eintrags: 07.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02413827	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
125	Fred Hutchinson Cancer Research Center (2009): 2225.00 NCI-2010-00108 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) K12CA076930 (U.S. NIH Grant/Contract) - Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00871481). Stand des Eintrags: 19.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00871481	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
126	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-037 2012-001828-35 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT01721746). Stand des Eintrags: 26.09.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721746	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
127	Reata Pharmaceuticals, Inc. (2014): RTA 408-C-1401 - RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL - ClinicalTrials.gov (NCT02259231). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02259231	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
128	Bristol-Myers Squibb (2014): - Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02142218). Stand des Eintrags:	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	29.09.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02142218	
129	Australia and New Zealand Melanoma Trials Group (2017): ANZMTG 01.15 - Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03161756). Stand des Eintrags: 15.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161756	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
130	Bristol-Myers Squibb (2002): MDX010-08 CA184-013 (Other Identifier: BMS) - Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00050102). Stand des Eintrags: 28.01.2011. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00050102	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
131	Jewish General Hospital (2012): CA184-195 - Ipilimumab With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01676649). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01676649	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
132	Bristol-Myers Squibb (2008): CA186-007 - Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00803374). Stand des Eintrags: 21.11.2011. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00803374	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
133	Bristol-Myers Squibb (2004): MDX010-20 CA184-002 (Other Identifier: BMS) - MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00094653). Stand des Eintrags: 11.07.2011. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00094653	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
134	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2011): UPCC 06611 - RADVAX™: A STRATIFIED PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOLLOWED BY IPILIMUMAB IN METASTATIC MELANOMA - ClinicalTrials.gov (NCT01497808). Stand des Eintrags: 14.09.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01497808	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
135	University of Pittsburgh (2015): 14-115 - Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib - ClinicalTrials.gov (NCT02357732). Stand des Eintrags: 11.12.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02357732	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
136	David Minor, MD (2016): Uveal Melanoma IIP - Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02913417). Stand des Eintrags: 12.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02913417	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
137	Celgene (2016): ACE-ST-204 - Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT02935790). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02935790	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
138	Herlev Hospital (2014): MM1304 - Vaccination With Peptides in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02077114). Stand des Eintrags: 26.09.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02077114	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
139	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-029 EORTC 18071 - Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00636168). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00636168	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
140	Massachusetts General Hospital (2016): 16-136 - Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02939300). Stand des Eintrags: 08.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02939300	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
141	Nantes University Hospital (2017): RC17_0027 - Post-ATU Study of Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT03325257). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03325257	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
142	University Hospital Tuebingen (2011): 5027000 - A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Intratumoral Interleukin-2 - ClinicalTrials.gov (NCT01480323). Stand des Eintrags: 21.07.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01480323	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
143	Fondazione Melanoma Onlus (2015): SECOMBIT 2014-004842-92 (EudraCT Number) - Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study - ClinicalTrials.gov (NCT02631447). Stand des Eintrags: 21.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631447	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
144	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2014): 2013-001610-15 2013/1974 (Other Identifier: CSET number) - Trial of Ipilimumab After Isolated Limb Perfusion, in Patients With Metastases Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02094391). Stand des Eintrags: 09.06.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02094391	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
145	National Cancer Institute (NCI) (2013): NCI-2013-01732 NCI-2013-01732 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) E3612 ECOG-E3612 E3612 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) E3612 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA021115 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT01950390). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01950390	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
146	Bristol-Myers Squibb (2017): CA017-055 2017-002499-14 (EudraCT Number) - An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Combined With Nivolumab, Compared to Nivolumab by Itself, in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03329846). Stand des Eintrags: 27.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03329846	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
147	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (2017): EORTC-1612-MG 2017-002887-42 (EudraCT Number) - Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib - ClinicalTrials.gov (NCT03235245). Stand des Eintrags: 05.09.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03235245	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
148	Viralytics (2018): VLA-024 - CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER) - ClinicalTrials.gov (NCT03408587). Stand des Eintrags: 21.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03408587	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
149	Immunocore Ltd (2017): IMCgp100-202 - Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03070392). Stand des Eintrags: 15.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03070392	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
150	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2012): 12P.314 2012-43 (Other Identifier: CCRRC) - Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01703507). Stand des Eintrags: 11.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01703507	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
151	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2015): 15-126 - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT02553642). Stand des Eintrags: 13.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02553642	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
152	Mayo Clinic (2013): MC1274 NCI-2013-00297 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Mod12-003605-14 MC1274 (Other Identifier: Mayo Clinic) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01789827). Stand des Eintrags: 09.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01789827	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
153	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-789 - Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread - ClinicalTrials.gov (NCT03165409). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165409	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
154	University of Southern California (2002): FD-R-1975-01 10M-00-4; FD-R-001975-01 - Novel Adjuvants for Peptide-Based Melanoma Vaccines - ClinicalTrials.gov (NCT00028431). Stand des Eintrags: 22.05.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00028431	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
155	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-007 - A Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide - ClinicalTrials.gov (NCT00135408). Stand des Eintrags: 28.09.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00135408	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
156	University of Pittsburgh (2016): 15-113 - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone - ClinicalTrials.gov (NCT02736123). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02736123	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
157	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2014): GEM 1202 2013-001132-22 (EudraCT Number) - GEM STUDY: Radiation And Yervoy in Patients With Melanoma and Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02115139). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02115139	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
158	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0414 - Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03068624). Stand des Eintrags: 21.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03068624	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
159	Radiotherapie (2015): EC 2015/0025 - Trial of SBRT With Concurrent Ipilimumab in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02406183). Stand des Eintrags: 10.01.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02406183	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
160	Bristol-Myers Squibb (2011): CA184-161 ST 2011-000906-22 (EudraCT Number) - Ph I Ipilimumab Vemurafenib Combo in Patients With v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF) - ClinicalTrials.gov (NCT01400451). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01400451	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
161	University Hospital, Lille (2016): 2011_48 2012-000852-32 (EudraCT Number) - Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02662725). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02662725	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
162	Melanoma Institute Australia (2017): MIA2017/CT - Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy: The ABC-X Study - ClinicalTrials.gov (NCT03340129). Stand des Eintrags: 13.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03340129	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
163	University of Michigan Cancer Center (2014): UMCC 2013.114 HUM00082134 (Other Identifier: University of Michigan) - Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery - ClinicalTrials.gov (NCT02097732). Stand des Eintrags: 19.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02097732	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
164	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15400 NCI-P-7997 (Other Identifier: NCI Protocol Number) CA209-006/007 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) 10-15526-99-01 (Other Grant/Funding Number: NCI) - Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558 - ClinicalTrials.gov (NCT01176461). Stand des Eintrags: 27.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176461	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
165	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-367 - PAN-EU Utilization, Effectiveness and Safety of Ipilimumab Administered in EAP Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02492815). Stand des Eintrags: 17.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02492815	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
166	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2012-1055 R1301 (Other Identifier: Cancer Prevention Institute of Texas (CPRIT)) SU2C-AACR-OT 1012 (Other Identifier: American Association for Cancer Research) NCI-2014-01040 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 - ClinicalTrials.gov (NCT02027935). Stand des Eintrags: 20.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02027935	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
167	National Cancer Institute (NCI) (2003): CDR0000287211 NCI-03-C-0109 - Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00058279). Stand des	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 20.06.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00058279	
168	Bristol-Myers Squibb (2004): CDR0000365467 P30CA076292 (U.S. NIH Grant/Contract) P30CA014089 (U.S. NIH Grant/Contract) MCC-15241 (Other Identifier: Moffitt Cancer Center) MDX010-16 (Other Identifier: Medarex) NCI-6446 (Other Identifier: National Cancer Institute) CA184-016 (Other Identifier: BMS) - Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00084656). Stand des Eintrags: 26.04.2010. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00084656	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
169	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2004): 040083 04-C-0083 MDX-010-19 NCI-6532 CDR0000352187 - Monoclonal Antibody With or Without gp100 Peptides Plus Montanide ISA-51 in Treating Patients With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00077532). Stand des Eintrags: 22.06.2012. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00077532	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
170	Academic and Community Cancer Research United (2014): ACCRU RU261206I NCI-2013-01112 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ML28605 RU261206I ACCRU RU261206I (Other Identifier: Academic and Community Cancer Research United) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT02158520). Stand des Eintrags: 26.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02158520	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
171	Melanoma Institute Australia (2015): CA209-170 ACTRN12614001315606 (Registry Identifier: Australian New Zealand Clinical Trials Registry) ANZMTG 01.14 (Other Identifier: Australian New Zealand Melanoma Trials Group) - Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02374242). Stand des Eintrags: 14.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02374242	keiner (Studie wird eingeschlossen)
172	Allison Quick (2014): OSU-12182 NCI-2014-00381 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Stereotactic Radiation Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02107755). Stand des Eintrags: 22.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02107755	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
173	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-078 - Drug-Drug Interaction - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine - ClinicalTrials.gov (NCT00796991). Stand des Eintrags: 06.01.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00796991	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
174	Merck Sharp & Dohme Corp. (2014): 3475-029 2013-004072-36 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT02089685). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02089685	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
175	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-483 - Long Term Quality of Life in Melanoma Patients in Netherlands - ClinicalTrials.gov (NCT03450876).	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03450876	
176	National Cancer Institute (NCI) (2011): NCI-2011-02649 NCI-2011-02649 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) E1609 ECOG-E1609 CDR0000692568 E1609 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) E1609 (Other Identifier: CTEP) P50CA121973 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA021115 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT01274338). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01274338	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
177	University Health Network, Toronto (2012): CA184-181 - Study of Ipilimumab in the Immune System - ClinicalTrials.gov (NCT01715077). Stand des Eintrags: 08.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01715077	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
178	Rutgers, The State University of New Jersey (2014): 091309 NCI-2014-01306 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CA184-084 091309 (Other Identifier: Rutgers Cancer Institute of New Jersey) P30CA072720 (U.S. NIH Grant/Contract) Pro20140000135 (Other Identifier: IRB number) - High-Dose Aldesleukin and Ipilimumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT02203604). Stand des Eintrags: 17.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02203604	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
179	Celldex Therapeutics (2014): CDX011-05 - A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02302339). Stand des Eintrags: 15.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02302339	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
180	University of Zurich (2016): 2013-0191 - Ipilimumab-induced Lung Toxicity: Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT02755233). Stand des Eintrags: 28.04.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02755233	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
181	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-00105 NCI-2017-00105 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S1616 S1616 (Other Identifier: SWOG) S1616 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT03033576). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03033576	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
182	National Cancer Institute (NCI) (2002): CDR0000069251 NCI-02-C-0106H NCI-5743 - Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00032045). Stand des Eintrags: 20.06.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00032045	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
183	National Cancer Institute (NCI) (2012): NCI-2012-01932 NCI-2012-01932 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CDR0000741878 E3611 ECOG-E3611 E3611 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) E3611 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA021115 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Ipilimumab With or Without High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT01708941). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01708941	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
184	University of Chicago (2016): IRB17-0686 - Phase II Study of Pembrolizumab and Ipilimumab Following Initial Anti-PD1/L1 Antibody (Formerly IRB15-1788) - ClinicalTrials.gov (NCT02743819). Stand des Eintrags: 28.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02743819	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
185	Radboud University (2016): MOMEL27 - COWBOY - CA209-659 - Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02968303). Stand des Eintrags: 15.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02968303	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
186	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2018): 17-001570 NCI-2017-02395 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 17-001570 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) P30CA016042 (U.S. NIH Grant/Contract) - Anti-SEMA4D Monoclonal Antibody VX15/2503 With Nivolumab or Ipilimumab in Treating Patients With Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03425461). Stand des Eintrags: 07.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03425461	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
187	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2013): J1382 - SRS (Stereotactic Radiosurgery) Plus Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT01950195). Stand des Eintrags: 15.11.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01950195	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
188	HUYA Bioscience International (2016): HBI-8000-302 - Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02718066). Stand des Eintrags: 20.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02718066	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
189	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02674 NCI-2014-02674 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6141 EA6141 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6141 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT02339571). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02339571	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
190	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-004 - Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010) - ClinicalTrials.gov (NCT00261365). Stand des Eintrags: 29.09.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00261365	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
191	University of California, San Francisco (2018): 17854 NCI-2017-02441 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 17-23429 17854 (Other Identifier: University of California, San Francisco) - Prostaglandin Inhibition and PD-1/CTLA4 Blockade in Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03396952). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03396952	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
192	Delcath Systems Inc. (2016): PHP-OCM-301 - Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02678572). Stand des Eintrags: 31.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02678572	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
193	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18377 - Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02652455). Stand des Eintrags: 28.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652455	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
194	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2004): CDR0000380840 P30CA016042 (U.S. NIH Grant/Contract) UCLA-0312023 PFIZER-NRA3670003 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00090896). Stand des Eintrags: 30.10.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00090896	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
195	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01747 NCI-2014-01747 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6134 EA6134 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6134 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02224781). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02224781	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
196	National Cancer Institute (NCI) (2010): NCI-2011-02039 NCI-2011-02039 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CDR0000671238 E1608 E1608 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) E1608 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA021115 (U.S. NIH Grant/Contract) - Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT01134614). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01134614	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
197	National Cancer Institute (NCI) (2013): NCI-2013-01703 NCI-2013-01703 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 13-304 9377 (Other Identifier: Dana-Farber Cancer Institute) 9377 (Other Identifier: CTEP) P30CA006516 (U.S. NIH Grant/Contract) U01CA062490 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186709 (U.S. NIH Grant/Contract) - Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT01940809). Stand des Eintrags: 12.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01940809	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
198	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02676 NCI-2014-02676 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S1404 S1404 (Other Identifier: SWOG) S1404 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02506153). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02506153	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
199	Calithera Biosciences, Inc (2016): CX-839-004 - Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, ccRCC and NSCLC - ClinicalTrials.gov (NCT02771626). Stand des Eintrags: 17.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02771626	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
200	University Medical Center Groningen (2015): 201500776 - Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02621515). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02621515	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
201	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2016): J15214 NCI-2016-00370 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) IRB00086553 (Other Identifier: JHMIRB) - SRS and Nivolumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain or Spine - ClinicalTrials.gov (NCT02716948). Stand des Eintrags: 23.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02716948	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
202	The Netherlands Cancer Institute (2016): M16OPN 2016-001984-35 (EudraCT Number) CA209-701 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT02977052). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02977052	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
203	Bristol-Myers Squibb (2009): MDX010-28 - Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies - ClinicalTrials.gov (NCT00928031). Stand des Eintrags: 26.04.2010. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00928031	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
204	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2017): 2016LS172 - Radiation Therapy With Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03297463). Stand des Eintrags: 08.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03297463	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
205	Eric Bernicker, MD (2016): Pro00014976 - Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02831933). Stand des Eintrags: 15.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02831933	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
206	MacroGenics (2015): CP-MGA271-02 - Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Ipilimumab in Refractory Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02381314). Stand des Eintrags: 06.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02381314	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
207	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 08 - TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03348891). Stand des Eintrags: 29.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03348891	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
208	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-414 - Ipilimumab 60-month Pharmacovigilance Protocol for Advanced Melanoma Patients Who Are Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Positive in Taiwan - ClinicalTrials.gov (NCT02402699). Stand des Eintrags: 07.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02402699	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
209	GlaxoSmithKline (2013): 115984 - Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01767454). Stand des Eintrags: 14.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01767454	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
210	NantKwest, Inc. (2017): QUILT-3.046 - QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03167177). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03167177	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
211	Case Comprehensive Cancer Center (2012): CASE1612 NCI-2012-02203 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT01730157). Stand des Eintrags: 10.03.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01730157	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
212	University of Southern California (2001): CDR0000068934 (10M-00-4) LAC-USC-10M004 MDX-MDXCTLA4-03 NCI-4210 - Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT00025181). Stand des Eintrags: 22.05.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00025181	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
213	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M2 - A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT02460068). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02460068	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
214	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0135 NCI-2016-00276 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02668770). Stand des Eintrags: 09.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02668770	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
215	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01239 NCI-2017-01239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A091603 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A091603 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03220009). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03220009	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
216	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0669 R01CA104711-09 (U.S. NIH Grant/Contract) - Adoptive Therapy Using Antigen-Specific CD4 T-Cells - ClinicalTrials.gov (NCT02210104). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210104	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
217	Merck Sharp & Dohme Corp. (2014): - Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030) - ClinicalTrials.gov (NCT02083484). Stand des Eintrags: 26.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02083484	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
218	Neon Therapeutics, Inc. (2016): NT-001 - A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02897765). Stand des Eintrags: 13.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02897765	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
219	Optimata Ltd. (2015): OPTI-007 - Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02581228). Stand des Eintrags: 27.09.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02581228	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
220	University of Washington (2017): 9712 NCI-2016-01816 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9712 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) P30CA015704 (U.S. NIH Grant/Contract) - Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03050060). Stand des Eintrags: 14.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050060	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
221	EMD Serono (2013): EMR 062235-005 - MSB0010445 and Stereotactic Body Radiation Therapy in Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01973608). Stand des Eintrags: 31.10.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01973608	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
222	Stanford University (2013): IRB-25597 NCI-2012-02988 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) VAR0090 (Other Identifier: OnCore) - Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT01769222). Stand des Eintrags: 03.03.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01769222	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
223	Eastern Cooperative Oncology Group (2011): CDR0000718014 ECOG-E1608T1 - Tissue and Blood Biomarkers From Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Treated With Ipilimumab With or Without Sargramostim - ClinicalTrials.gov (NCT01489423). Stand des Eintrags: 17.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01489423	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
224	Apexigen, Inc. (2017): APX005M-002 - CD40 Agonistic Antibody APX005M in Combination With Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT03123783). Stand des Eintrags: 02.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03123783	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
225	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-437 - Survival Study for Participants Treated With Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03438279). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03438279	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
226	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-487 - Yervoy Pregnancy Surveillance Study - ClinicalTrials.gov (NCT02854488). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02854488	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
227	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-247 - A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02516527). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02516527	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
228	Bristol-Myers Squibb (2014): CA184-366 - Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol - ClinicalTrials.gov (NCT02050594). Stand des Eintrags: 07.07.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02050594	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
229	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-025 - A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies - ClinicalTrials.gov (NCT00162123). Stand des Eintrags: 27.07.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00162123	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
230	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 17-162 - A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03122522). Stand des Eintrags: 14.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03122522	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
231	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0567 - Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD) - ClinicalTrials.gov (NCT03025256). Stand des Eintrags: 25.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03025256	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
232	Bristol-Myers Squibb (2014): CA184-242 - YERVOY® Risk Minimization Tool Effectiveness Evaluation Survey - ClinicalTrials.gov (NCT02224768). Stand des Eintrags: 21.12.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02224768	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
233	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 18P.042 - Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver - ClinicalTrials.gov (NCT03472586). Stand des Eintrags: 21.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03472586	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
234	University of Wisconsin, Madison (2017): UW16032 2017-0046 (Other Identifier: Institutional Review Board) P30CA014520 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03356470). Stand des Eintrags: 12.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03356470	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
235	Bristol-Myers Squibb (2011): CA184-143 ENCEPP/SDPP/2723 (Other Identifier: Euro. Ntwk. of Ctrs. for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) - A Multi-National, Prospective, Observational Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01511913). Stand des Eintrags: 08.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01511913	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
236	Sheba Medical Center (2013): Ipilimumab TIL - Clinical Evaluation of Yervoy in Combination With Adoptive T Cell Transfer for Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01988077). Stand des Eintrags: 23.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01988077	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
237	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-869 - Study to Assess the Safety of Nivolumab in the Treatment of Metastatic Melanoma, Lung Cancer, Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adults in Mexico. - ClinicalTrials.gov (NCT03161613). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161613	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
238	Zarour, Hassane, MD (2017): 17-034 - Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03341143). Stand des Eintrags: 09.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03341143	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
239	University Medical Center Groningen (2015): METc 2012/085 - Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. - ClinicalTrials.gov (NCT02600143). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02600143	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
240	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-234 - Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice - ClinicalTrials.gov (NCT02847728). Stand des Eintrags: 23.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02847728	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
241	National Cancer Institute (NCI) (2002): NCI-2012-03144 01-228 R21CA105776 (U.S. NIH Grant/Contract) CDR0000069349 (Registry Identifier: PDQ (Physician Data Query)) - Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Melanoma, Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Non-Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00039091). Stand des Eintrags: 10.01.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00039091	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
242	Massachusetts General Hospital (2016): 15302 - GI Complications in Cancer Immunotherapy Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02784366). Stand des Eintrags: 21.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02784366	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
243	University Medical Center Groningen (2015): 22102014 - IL2 Imaging in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02922283). Stand des Eintrags: 08.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922283	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
244	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2017): 2017-01 2017-001197-42 (EudraCT Number) - Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting PD-1 - ClinicalTrials.gov (NCT03313544). Stand des Eintrags: 18.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03313544	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
245	Bristol-Myers Squibb (2016): CA017-003 2015-004914-79 (EudraCT Number) - 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. - ClinicalTrials.gov (NCT02658890). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02658890	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
246	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02763761). Stand des Eintrags: 28.08.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02763761	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
247	Bristol-Myers Squibb (2007): CA209-001 ST MDX1106-01 (Other Identifier: BMS) - A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT00441337). Stand des Eintrags: 20.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00441337	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
248	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01979 NCI-2017-01979 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10157 (Other Identifier: Duke University - Duke Cancer Institute LAO) 10157 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186704 (U.S. NIH Grant/Contract) - Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery - ClinicalTrials.gov (NCT03326258). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03326258	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
249	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01222 NCI-2014-01222 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ADVL1412 ADVL1412 (Other Identifier: COG Phase I Consortium) ADVL1412 (Other Identifier: CTEP) UM1CA097452 (U.S. NIH Grant/Contract) - Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas - ClinicalTrials.gov (NCT02304458). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02304458	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
250	Rutgers, The State University of New Jersey (2017): 051707 NCI-2017-01155 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Pro20170000453 051707 (Other Identifier: Rutgers Cancer Institute of New Jersey) P30CA072720 (U.S. NIH Grant/Contract) - Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT03229278). Stand des Eintrags: 17.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03229278	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
251	Threshold Pharmaceuticals (2017): TH-CR-417 - Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT03098160). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03098160	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
252	MacroGenics (2015): CP-MGA271-03 - Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02475213). Stand des Eintrags: 19.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02475213	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
253	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2015): IPI-549-01 - A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549 - ClinicalTrials.gov (NCT02637531). Stand des Eintrags: 09.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02637531	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
254	Bristol-Myers Squibb (2008): CA209-003 MDX1106-03 (Other Identifier: BMS) - A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT00730639). Stand des Eintrags: 21.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00730639	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
255	University Hospital, Brest (2017): CHECKAUTO - Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT03140137). Stand des Eintrags: 04.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03140137	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
256	National Cancer Institute (NCI) (2013): 140022 14-C-0022 - Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01993719). Stand des Eintrags: 23.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01993719	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
257	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02983045). Stand des Eintrags: 28.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983045	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
258	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2015-00054 NCI-2015-00054 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EAY131 EAY131 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EAY131 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT02465060). Stand des Eintrags: 04.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02465060	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
259	Boston Biomedical, Inc (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03311334). Stand des Eintrags: 26.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03311334	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
260	Lytix Biopharma AS (2013): C12-315-03 - LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab - ClinicalTrials.gov (NCT01986426). Stand des Eintrags: 31.03.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01986426	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
261	Nektar Therapeutics (2018): 17-262-01 - A Study of NKTR-262 in Combination With NKTR-214 and With NKTR-214 Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03435640). Stand des Eintrags: 29.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03435640	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
262	Incyte Corporation (2014): INCB 24360-204 / ECHO-204 - A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204) - ClinicalTrials.gov (NCT02327078). Stand des Eintrags: 26.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02327078	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
263	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209357 - Study in Patients With Unresectable And Metastatic Melanoma: The Optimize Study - ClinicalTrials.gov (NCT02780089). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02780089	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
264	ARMO BioSciences (2013): AM0010-001 - A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02009449). Stand des Eintrags: 15.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02009449	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
265	GlaxoSmithKline (2008): 109752 - Expression Analysis of Specific Markers in Non-small Cell Lung Cancer or Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00685750). Stand des Eintrags: 03.03.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00685750	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
266	Rgenix, Inc. (2016): RGX-104-001 - A Study of RGX-104 With or Without Nivolumab in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT02922764). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922764	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
267	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN 1876-201 - Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 27.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
268	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN 1949-201 - A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 26.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
269	Incyte Corporation (2017): INCB 24360-208 (ECHO-208) - A Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208) - ClinicalTrials.gov (NCT03347123). Stand des Eintrags: 27.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03347123	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
270	AbbVie (2017): M16-074 2016-004205-14 (EudraCT Number) - A Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABBV-368 as a Single Agent and Combination in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03071757). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03071757	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
271	AbbVie (2016): M15-862 2016-002219-16 (EudraCT Number) - A Study of ABBV-927, an Immunotherapy, in Participants With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02988960). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02988960	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
272	Immodulon Therapeutics Ltd (2016): IMM-101-011 2016 001459 28 (EudraCT Number) CANC 32085 (Other Identifier: National Institute for Health Research (UK)) - Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03009058). Stand des Eintrags: 05.09.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009058	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
273	Trillium Therapeutics Inc. (2016): TTI-621-02 - Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides - ClinicalTrials.gov (NCT02890368). Stand des Eintrags: 30.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02890368	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
274	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-915 - 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. - EU-CTR (2016-003729-41). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
275	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209172 - Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody - EU-CTR (2014-001286-28). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
276	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA223-001 - A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors - EU-CTR (2016-001359-36). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
277	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA184-029 - 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 - EU-CTR (2007-001974-10). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
278	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2005): MDX010-20 - 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 - EU-CTR (2004-005059-32). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005059-32	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
279	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): CA209-238 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence - EU-CTR (2014-002351-26). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
280	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): CA209-067 - 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 - EU-CTR (2012-005371-13). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13	keiner (Studie wird eingeschlossen)
281	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-742 - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2016-001941-26). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
282	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-511 - 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 - EU-CTR (2015-004920-67). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
283	Antoni van leeuwenhoek ziekenhuis (2017): M16OPN - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - EU-CTR (2016-001984-35). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
284	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-401 - 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 - EU-CTR (2015-001274-17). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
285	FONDAZIONE MELANOMA ONLUS (2016): SECOMBIT - A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation - EU-CTR (2014-004842-92). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
286	NIBIT (NETWORK ITALIANO PER LA BIO-IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI) (2010): NIBIT-M1 - A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - EU-CTR (2010-019356-50). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
287	University Hospital Tübingen (2017): CA209-429 - 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 - EU-CTR (2016-004614-10). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
288	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-025 - 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 - EU-CTR (2005-006083-57). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
289	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-008 - 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. - EU-CTR (2005-002051-41). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
290	University of Essen (2015): IMMUNED - 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 - EU-CTR (2014-001167-12). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
291	All Ireland Cooperative Oncology Research Group (ICORG) (2012): 11-12 - A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High-Dose Interferon α-2b for Resected High-Risk Melanoma - EU-CTR (2011-004257-29). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004257-29	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
292	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-037 - A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy - EU-CTR (2012-001828-35). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
293	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-004 - Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels. - EU-CTR (2005-002126-64). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
294	BRISTOL-M.SQUIBB (2006): CA184-007 - 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. - EU-CTR (2005-002678-31). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
295	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA017-055 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-986205 Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Metastatic or Unresectable Melanoma that is Previously Untreated - EU-CTR (2017-002499-14). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
296	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA011-001 - Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2015-000324-29). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
297	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): CA184-169 - 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 - EU-CTR (2011-004029-28). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004029-28	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
298	GRUPO ESPAÑOL MULTICISPLINAR DE MELANOMA (2015): GEM-1402 - Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. - EU-CTR (2015-004429-15). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
299	University Medical Center Groningen (2015): CA209-322 - An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab/ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases. - EU-CTR (2015-003199-56). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
300	Incyte Biosciences International Sàrl (2017): INCAGN1876-201 - 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. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
301	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (2018): nivoipi01 - AT 1MG/KG – NIVOIPI01) - EU-CTR (2016-000742-61). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
302	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): CA184-178 - 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 - EU-CTR (2012-002249-39). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
303	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-022 - 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 - EU-CTR (2005-003265-16). [Zugriff: 05.04.2018]. URL:	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16	
304	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184024 - Dacarbazine With Placebo. - EU-CTR (2005-006082-14). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006082-14	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
305	Institut Català de Oncologia (ICO) (2011): 184151 - 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. - EU-CTR (2010-024415-14). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
306	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-066 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2012-003718-16). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
307	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA184-243 - 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 - EU-CTR (2012-003291-38). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
308	Universitätsklinikum Heidelberg (2010): NCT-2009-11-02-53 - Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - EU-CTR (2009-016631-35). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
309	UZ BRUSSEL (2010): UZB-VUB-10-001 - 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 - EU-CTR (2010-023058-35). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
310	Delcath Systems, Ltd (2016): PHP-OCM-301 - A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. - EU-CTR (2015-000417-44). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
311	FONDAZIONE NIBIT (2012): NIBIT-M2 - A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma with brain metastasis - EU-CTR (2012-004301-27). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
312	VU medical center (2015): 89Zirconium-ipilimumab - Uptake and biodistribution of 89Zirconium-labeled ipilimumab in ipilimumab treated patients with metastatic melanoma - EU-CTR (2012-003616-31). [Zugriff:	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31	
313	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA224-020 - A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2014-002605-38). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
314	NKI-AVL (2011): N11RFA - Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM) - EU-CTR (2011-004200-38). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
315	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2014): GEM-1202 - A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES. - EU-CTR (2013-001132-22). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
316	Oslo University Hospital (2013): Ipi4 - Phase IV ipilimumab in melanoma - EU-CTR (2013-002408-15). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
317	University Clinical Center of Tuebingen (2011): BMS-TUE-01 - 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 - EU-CTR (2010-019033-98). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
318	Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (2014): M14TIL - Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab treatment in metastatic melanoma - EU-CTR (2013-005406-54). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
319	Center for Cancer Immune Therapy (2017): MM1636 - Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma - EU-CTR (2016-004527-23). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
320	University College Cork (2015): UCC-EMMIE - Enhancing malignant melanoma immunological engagement using sequential therapy with ipilimumab and electrochemotherapy - EU-CTR (2014-004420-22). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
321	Immunocore Limited (2017): IMCgp100-202 - 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 - EU-CTR (2015-003153-18). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
322	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (hereafter referred to as the SPONSOR or Merck) (2013): 3475-006 - 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 - EU-CTR (2012-004907-10). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
323	Amgen Inc. (2014): 20110264 - 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 - EU-CTR (2012-000307-32). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000307-32	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
324	CytomX Therapeutics, Inc (2016): CTMX-M-072-001 - AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODY™ THERAPEUTIC, CX-072, AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH YERVOY® (IPILIMUMAB) OR WITH ZELBORAF® (VEMURAFENIB) IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR RECURRENT SOLID TUMORS OR LYMPHOMAS - EU-CTR (2016-002490-36). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
325	Nektar Therapeutics (2017): 16-214-02 - A Phase 1/2, open-label, multicenter, dose escalation and dose expansion study of NKTR-214 and Nivolumab in patients with select locally advanced or metastatic solid tumor malignancies - EU-CTR (2016-003543-11). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
326	ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (2012): IRST172.02 - 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. - EU-CTR (2012-001410-41). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001410-41	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
327	CureTech Ltd. (2011): CT-2011-01 - melanoma - EU-CTR (2011-004501-24). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004501-24	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
328	UZ Brussel (2014): UZB-2013-001 - A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma - EU-CTR (2013-004966-33). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
329	The Dutch Working Group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O) (2014): M14REP - 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 Emission Tomography and Tumor Characteristics. - EU-CTR (2014-002480-15). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
330	University Hospital Essen (2010): DeCOG–MM-PAL11 - PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE - EU-CTR (2010-021946-22). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
331	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-884 - Etude concernant les patients atteints de mélanome métastatique - EU-CTR (2014-003120-48). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
332	Centre Eugène Marquis (2015): 2013-TL-MEL-Th - Evaluation of cobimetinib + vemurafenib combination treatment in patients with brain metastasis BRAFV600 mutated cutaneous melanoma - EU-CTR (2014-001671-30). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
333	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA186006 - Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2007-003993-24). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
334	The Christie NHS Foundation Trust (2013): CFTSp034 - 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 - EU-CTR (2013-001071-20). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001071-20	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
335	Eisai Ltd. (2017): E7080-A001-111 - A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors - EU-CTR (2017-000300-26). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
336	Novartis Pharma Services AG (2010): MEK114267 - MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma - EU-CTR (2010-022838-85). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
337	Immunocore Limited (2015): IMCgp100-102 - A Phase I/II Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 using the Intra-patient Escalation Dosing Regimen in Patients with Advanced Uveal Melanoma - EU-CTR (2015-004222-34). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
338	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2012): 3475-002-00 - Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002) - EU-CTR (2012-003030-17). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
339	Amgen Inc. (2015): 20110265 - A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265) - EU-CTR (2014-000185-22). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
340	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-008 - 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. - WHO ICTRP (EUCTR2005-002051-41-FI). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002051-41-FI	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
341	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2014): GEM-1202 - A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES. - GRAY B - WHO ICTRP (EUCTR2013-001132-22-ES). Stand des Eintrags: 01.03.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001132-22-ES	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
342	Oslo University Hospital (2013): Ipi4 - Phase IV ipilimumab in melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2013-002408-15-NO). Stand des Eintrags: 01.11.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002408-15-NO	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
343	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-004 - An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or - WHO ICTRP (EUCTR2005-002126-64-NO). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002126-64-NO	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
344	Institut Català d?Oncologia (ICO) (2011): 184151 - 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. - WHO ICTRP (EUCTR2010-024415-14-ES). Stand des Eintrags: 03.06.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024415-14-ES	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
345	National Cancer Institute (NCI) (2002): CDR0000069251 NCI-02-C-0106H NCI-5743 - An Open-label Study Of MDX-010 In Combination With gp100 Peptides Emulsified With Montanide ISA 51 In The Treatment Of Patients With Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00032045). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00032045	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
346	Bristol-Myers Squibb (2002): CA184-013 MDX010-08 - A Randomized Study Comparing MDX-010 (CTLA-4) Alone or in Combination With DTIC in the Treatment of Patients With Chemotherapy Na?ve Metastatic Melanoma. - WHO ICTRP (NCT00050102). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050102	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
347	NKI-AVL (2011): N11RFA - Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM) - SECIRA-UM trial - WHO ICTRP (EUCTR2011-004200-38-NL). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004200-38-NL	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
348	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-022 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2005-003265-16-BE). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003265-16-BE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
349	BRISTOL-M.SQUIBB (2006): CA184-007 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2005-002678-31-IT). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002678-31-IT	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
350	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2004): 04-C-0083 040083 CDR0000352187 MDX-010-19 NCI-6532 - A Study of Intra-Patient Escalating Doses of MDX-010 Given Alone or in Combination With Two gp100 Peptides Emulsified With Montanide ISA-51 in the Treatment of Patients With Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00077532). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00077532	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
351	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-022 - 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 - WHO ICTRP (NCT00289640). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289640	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
352	Medarex, Inc. (2005): MDX010-20 Not Available - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2004-005059-32-GB). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005059-32-GB	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
353	Commercial sector/Industry Bristol-Myers Squibb Pty Ltd. (2006): - Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to MDX-010 (BMS-734016) in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma - WHO ICTRP (ACTRN12606000010594). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000010594	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
354	Individual Andrew Nicol (2011): None - Evaluation of chemotherapy followed by multivalent dendritic cell vaccines and Ipilimumab for Stage IV metastatic melanoma. - WHO ICTRP (ACTRN12611001136998). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001136998	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
355	NIBIT (NETWORK ITALIANO PER LA BIO-IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI) (2010): NIBIT-M1 - A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - NIBIT-M1 - WHO ICTRP (EUCTR2010-019356-50-IT). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019356-50-IT	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
356	Bristol-Myers Squibb (2009): MDX010-28 - Collection of Long-Term Outcome Data for Subjects Who Have Previously Participated in Selected Ipilimumab (MDX-010) Studies in Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT00928031). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928031	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
357	Bristol-Myers Squibb (2011): CA220-007 - A Phase I Dose Escalation Study of BMS-982470 (Recombinant Interleukin 21, rIL-21) in Combination With Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT01489059). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489059	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
358	Lynn E. Spitler, MD (2011): BMS 184051 Genzyme LEU001 GIPI - GM-CSF and Ipilimumab as Therapy in Metastatic Melanoma, a Phase II Study - WHO ICTRP (NCT01363206). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363206	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
359	M.D. Anderson Cancer Center (2011): 2011-0074 - IPI-Biotherapy for Patients With Metastatic Melanoma Previously Treated With Cytotoxic Drugs - WHO ICTRP (NCT01409187). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409187	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
360	Bristol-Myers Squibb (2004): CA184-016 CDR0000365467 MCC-15241 MDX010-16 NCI-6446 P30CA014089 P30CA076292 - An Extended Dosing, Two-phase Study of MDX-010 as Monotherapy or in Combination With Tyrosinase/gp100/MART-1 Peptides Emulsified With Montanide ISA 51 VG in the Treatment of Subjects With Resected Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00084656). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084656	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
361	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-001 MDX010-15 - An Open-Label Pharmacokinetic and Safety Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT00729950). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729950	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
362	Hospital Peter MacCallum Cancer Centre (2013): BMS ID - CA184-325 - Prospective trial examining safety and biological effects of combining Ipilimumab and radiotherapy in patients with metastatic melanoma. - WHO ICTRP (ACTRN12613000385741). Stand des Eintrags: 01.04.2013. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000385741	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
363	FONDAZIONE NIBIT (2012): NIBIT-M2 - A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma with brain metastasis - NIBIT-M2 - WHO ICTRP (EUCTR2012-004301-27-IT). Stand des Eintrags: 03.02.2014. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004301-27-IT	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
364	University of Southern California (2001): CDR0000068934 (10M-00-4) LAC-USC-10M004 MDX-MDXCTLA4-03 NCI-4210 - An Open-label Study Of MDX-CTLA4 In Combination With Tyrosinase/gp100/MART-1 Peptides Emulsified With Montanide ISA 51 In The Treatment Of Patients With Resected Stage III Or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00025181). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025181	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
365	National Cancer Institute (NCI) (2002): 01-228 CDR0000069349 NCI-2012-03144 R21CA105776 - Anti-Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4 (Anti-CTLA-4) Humanized Monoclonal Antibody (MDX-CTLA-4 NSC# 732442, Previously 720801) in Patients Previously Vaccinated With GM-CSF-Based Autologous Tumor Vaccines (CTEP Protocol Number P-5708) and Patients With Acute Myelogenous Leukemia/ Myelodysplasia, and Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Received a Prior Vaccine - WHO ICTRP (NCT00039091). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00039091	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
366	National Cancer Institute (NCI) (2003): CDR0000287211 NCI-03-C-0109 - MDX-CTLA4 Combined With IL-2 for Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT00058279). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058279	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
367	Bristol-Myers Squibb (2006): CDR0000486705 MDX-NCI-06-C-0159 NCI-06-C-0159 NCI-P6951 - A Randomized Phase II Study of Fixed Dose Ipilimumab (MDX-010) 10 mg/kg Given Alone or in Combination With Two gp100 Peptides Emulsified With Montanide ISA-51 VG for Previously Treated HLA-A * 0201 Positive Subjects With Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00357461). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357461	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
368	Prometheus Laboratories (2013): 12PLK02 - Open-Label, Randomized, Multi-Center Study Comparing the Sequence of High Dose Aldesleukin (Interleukin-2) and Ipilimumab (Yervoy) in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01856023). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01856023	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
369	University of Pittsburgh (2015): 14-115 - A Phase I Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-mutated Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02357732). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
370	Bristol-Myers Squibb (2007): CA184-045 - A Multicenter Treatment Protocol for Expanded Access Use of Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00495066). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00495066	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
371	Bristol-Myers Squibb (2010): CA206-005 - A Phase 1 Study of a RAF Inhibitor (BMS-908662) Administered in Combination With Immunotherapy (Ipilimumab) in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT01245556). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01245556	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
372	California Pacific Medical Center Research Institute (2011): BBI Total Therapy - A Phase I-II Study of Treatment of Metastatic Melanoma Using Induction Therapy With Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab (BBI) - WHO ICTRP (NCT01743157). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01743157	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
373	Herlev Hospital (2014): MM1304 - Peptide Vaccination in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma A Phase I Study (First in Man) - WHO ICTRP (NCT02077114). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077114	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
374	Bristol-Myers Squibb (2008): CA186-007 - A Phase I, Multiple Ascending Dose Study of BMS-663513 (Anti CD137) in Combination With Ipilimumab (BMS-734016/Anti-CTLA-4) in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00803374). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00803374	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
375	Ludwig Institute for Cancer Research (2012): LUD2012-005 - Phase 1/2 Study of the Combination of a Mouse Monoclonal Antibody to OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01689870). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689870	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
376	Bristol-Myers Squibb (2014): CA184-242 - YERVOY Risk Minimisation Tool Evaluation Survey - WHO ICTRP (NCT02224768). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224768	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
377	University of Zurich (2016): 2013-0191 - Ipilimumab-induced Lung Toxicity: A Prospective Observational Study on Pulmonary Function Changes in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02755233). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755233	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
378	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M2 - A Randomized, Phase III Study of Fotemustine Versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab or the Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma With Brain Metastasis - WHO ICTRP (NCT02460068). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460068	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
379	University Hospital Tuebingen (2011): 5027000 - 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 - WHO ICTRP (NCT01480323). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480323	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
380	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2010): DeCOG -MM-PAL11 - THE IPI - Multibasket Trial in Advanced Melanoma: Prospective Clinical Phase II Multibasket Study in Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG MM-PAL11) - WHO ICTRP (NCT01355120). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01355120	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
381	University Hospital Essen (2010): DeCOG–MM-PAL11 - THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: - WHO ICTRP (EUCTR2010-021946-22-DE). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021946-22-DE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
382	Cancer Centre of Monoclonal Therapy, LLC (2014): PTC-293-72 XTPTC-293-72 - Phase 1/2 Study for the Evaluation of Vemurafenib (Zelboraf®) and Ipilimumab (Yervoy®) in Combination With DNE3 Therapy to Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02095652). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095652	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
383	NewLink Genetics Corporation (2014): 1303-1217 NLG0304 - A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT02054520). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
384	Universitätsklinikum Heidelberg (2010): NCT-2009-11-02-53 - Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - CTLA-4 NY-ESO-1 - WHO ICTRP (EUCTR2009-016631-35-DE). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016631-35-DE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
385	University of Utah (2012): HCI56809 - A Phase I Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT01672450). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672450	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
386	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-884 - Etude des modulations du système immunitaire des patients atteints de mélanome et traités par anticorps monoclonaux anti-PD1. - WHO ICTRP (EUCTR2014-003120-48-FR). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003120-48-FR	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
387	Bristol-Myers Squibb (2014): CA184-366 - Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol - WHO ICTRP (NCT02050594). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050594	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
388	The First People's Hospital of Changzhou (2015): Melanoma001 - A Study of Ipilimumab Plus Cytokine-induced Killer Immunotherapy for Stage II Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT02498756). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498756	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
389	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M4 - A Phase 1b, Open-label, Dose Escalation Study Investigating Different Doses of SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT02608437). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608437	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
390	University Hospital, Lille (2016): 2011_48 2012-000852-32 - A Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT02662725). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662725	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
391	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2011): UPCC 06611 - RADVAX™: A STRATIFIED PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOLLOWED BY IPILIMUMAB IN METASTATIC MELANOMA - WHO ICTRP (NCT01497808). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497808	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
392	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (hereafter referred to as the SPONSOR or Merck) (2013): MK-3475-006 - A Multi-Center, 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 - WHO ICTRP (EUCTR2012-004907-10-GB). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
393	University Clinical Center of Tuebingen (2011): BMS-TUE-01 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2010-019033-98-DE). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019033-98-DE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
394	UZ BRUSSEL (2010): UZB-VUB-10-001 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2010-023058-35-BE). Stand des Eintrags: 02.01.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023058-35-BE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
395	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-1165 NCI-2014-01836 - Phase I / II Study of the Combination of Doxycycline With Temozolomide and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01590082). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590082	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
396	VU medical center (2015): 89Zirconium-ipilimumab - Uptake and biodistribution of 89Zirconium-labeled ipilimumab in ipilimumab treated patients with metastatic melanoma - 89Zirconium-ipilumumab - WHO ICTRP (EUCTR2012-003616-31-NL). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003616-31-NL	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
397	Rabih Said (2015): C-100-41 HSC-MS-14-0070 - Phase I-II Pilot Study to Evaluate the Immune-mediated Effects of an Autologous Tumor-derived Heat Shock Protein-peptide Complex 96 (HSPPC-96) Combined With Ipilimumab in Patients With Therapeutically Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02452281). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452281	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
398	Oslo University Hospital (2013): Ipi4 - Phase IV Ipilimumab in Melanoma: A National, Multicenter, Interventional Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02068196). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068196	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
399	Wolfram Samlowski (2012): BMS CA184-168 - Phase II Evaluation of Concurrent Ipilimumab Therapy and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01565837). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565837	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
400	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG2103 - A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02073123). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
401	Leiden University Medical Center (2017): 2016-004426-41 - Adoptive TIL therapy plus anti-PD1 in metastatic melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2016-004426-41-NL). Stand des Eintrags: 02.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004426-41-NL	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
402	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2016): 2015-005429-37 2015/2334 - A Randomized Phase I/II Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02857569). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857569	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
403	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-007 - 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 Previously Treated Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT00135408). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135408	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
404	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-004 - 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 - WHO ICTRP (NCT00261365). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00261365	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
405	Center for Cancer Immune Therapy (2017): MM1636 - Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2016-004527-23-DK). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004527-23-DK	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
406	University College Cork (2015): UCC-EMMIE - Enhancing malignant melanoma immunological engagement using sequential therapy with ipilimumab and electrochemotherapy - EMMIE-IP - WHO ICTRP (EUCTR2014-004420-22-IE). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004420-22-IE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
407	Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI AVL) (2012): N11RFA / NL37985.031.11; - Phase Ib/II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastases. - SECIRA-UM - WHO ICTRP (NTR3488). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3488	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
408	Case Comprehensive Cancer Center (2012): CASE1612 NCI-2012-02203 - Pilot Study of Sequential Hepatic Radioembolization and Systemic Ipilimumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver - WHO ICTRP (NCT01730157). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730157	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
409	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2011): 2010-020317-93 CSET 2010/1663 -Mel-Ipi-Rx - A Dose Escalation Phase I Study of Radiotherapy Administered in Combination With Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (Ipilimumab) in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Advanced Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01557114). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557114	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
410	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-008 - 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 - WHO ICTRP (NCT00289627). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289627	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
411	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-168 - Expanded Access Program With Nivolumab for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Systemic Treatment Containing an Anti CTLA-4 Monoclonal Antibody (Checkmate 168: CHECKpoint Pathway for nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 168) - WHO ICTRP (NCT02142218). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142218	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
412	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2014): 2013-001610-15 2013/1974 - A Randomized, Open Label, Multicenter, Comparative Phase II Trial of Ipilimumab After Isolated Limb Perfusion (ILP), in Patients With In-transit Metastases Melanoma Stage IIIB and IIIC - WHO ICTRP (NCT02094391). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094391	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
413	Alfred Health Radiation Oncology (2016): None - Treating metastatic melanoma with Stereotactic ABlative Radiotherapy and IMmune Pathway ACTivation: A phase I dose-escalation trial (SABR IMPACT I) - WHO ICTRP (ACTRN12616001064493). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001064493	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
414	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2013): J1382 - A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Ipilimumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine - WHO ICTRP (NCT01950195). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950195	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
415	Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (2014): M14TIL - Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab treatment in metastatic melanoma - Lymphodepletion, TIL and Interleukin 2 compared to ipilimumab - WHO ICTRP (EUCTR2013-005406-54-DK). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005406-54-DK	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
416	EMD Serono (2013): EMR 062235-005 - A Safety Study for MSB0010445 in Combination With Stereotactic Body Radiation in Advanced Melanoma Subjects Following Prior Treatment With Ipilimumab - WHO ICTRP (NCT01973608). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973608	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
417	Fred Hutchinson Cancer Research Center (2009): 2225.00 K12CA076930 NCI-2010-00108 - Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT00871481). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871481	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
418	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-511 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2015-004920-67-DE). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004920-67-DE	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
419	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): CA209-238 NCT02388906 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence - WHO ICTRP (EUCTR2014-002351-26-BE). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
420	National Center for Tumor Diseases, Heidelberg (2010): NCT-2009-11-02-53 - Phase II Trial of Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1 - WHO ICTRP (NCT01216696). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216696	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
421	M.D. Anderson Cancer Center (2010): 2009-0408 NCI-2011-00565 - Phase II Study of Ipilimumab Plus Temozolomide in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01119508). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119508	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
422	University of Essen (2015): IMMUNED - 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 - Immuned - WHO ICTRP (EUCTR2014-001167-12-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001167-12-DE	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
423	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-025 - 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. - WHO ICTRP (NCT00162123). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162123	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
424	Bristol-Myers Squibb (2007): CA209-001 ST MDX1106-01 - A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies - WHO ICTRP (NCT00441337). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
425	AHS Cancer Control Alberta (2016): IIT-RATIO-CCI-01 - Rational Approach To Immuno-Oncology Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02700971). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700971	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
426	James Graham Brown Cancer Center (2013): BCC-MEL-11-01 - A Phase II Open-Label Study of Ipilimumab Administered to Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients After Regulatory T Cell Depletion With Denileukin Diftitox - WHO ICTRP (NCT02009384). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009384	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
427	Bristol-Myers Squibb (2004): CA184-002 MDX010-20 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination With a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Vaccine Monotherapy in HLA-A2*0201-Positive Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00094653). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094653	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
428	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-024 - 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 Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo - WHO ICTRP (NCT00324155). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00324155	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
429	James Graham Brown Cancer Center (2013): BCC-MEL-11-02 (Ipi2) - A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT02009397). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009397	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
430	University of Texas Southwestern Medical Center (2013): SCCC-05613 STU 102013-007 - A Two-Arm, Single Center Pase 1b Trial of Bavituximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT01984255). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984255	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
431	Kochi University, Kochi Medical School (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000026925). Stand des Eintrags: 02.04.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
432	National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000026658). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026658	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
433	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-025 NCT00162123 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2005-006083-57-BE). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006083-57-BE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
434	VU University Medical Center (2017): NL54099.029.15 - Uptake and biodistribution of 89Zirconium-labeled ipilimumab in ipilimumab treated patients with metastatic melanoma - Zirconipi - WHO ICTRP (NTR6445). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6445	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
435	Bristol-Myers Squibb (2009): CA184-087 - A Randomized, Parallel, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetics of Ipilimumab (BMS-734016) Process C to Process B in Subjects With Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT00920907). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00920907	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
436	Bristol-Myers Squibb (2011): 2011-000906-22 CA184-161 ST - A Phase I Trial of Vemurafenib and Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutation-positive Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01400451). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400451	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
437	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2011): 10-101 - A Phase II Trial of The 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 - WHO ICTRP (NCT01323517). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01323517	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
438	Stanford University (2011): IRB-21970 MEL0005 SU-08242011-8306 - A Pilot Study of Ipilimumab in Subjects With Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy - WHO ICTRP (NCT01449279). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449279	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
439	University Hospital Tübingen (2017): CA209-429 - 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 - BRAIN-IP - WHO ICTRP (EUCTR2016-004614-10-DE). Stand des Eintrags: 03.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004614-10-DE	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
440	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-042 - A Multi-Center Phase II Study to Evaluate Tumor Response to Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Melanoma Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT00623766). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00623766	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
441	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-078 - A Randomized, Parallel, 3-arm Study to Characterize the Effect of Ipilimumab + Chemotherapy in Patients With Untreated Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT00796991). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00796991	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
442	Eastern Cooperative Oncology Group (2011): CDR0000718014 ECOG-E1608T1 - Correlative Analyses of Specimens From Eastern Cooperative Group Study E1608 - WHO ICTRP (NCT01489423). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489423	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
443	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2011): MCC-16755 - A Phase Ib Study of Yervoy With Sylatron for Patients With Unresectable Stages IIIB/C/IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT01496807). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496807	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
444	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-202 - Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01681212). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01681212	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
445	Bristol-Myers Squibb (2012): 2012-003291-38 CA184-243 - 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 - WHO ICTRP (NCT01709162). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709162	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
446	Bristol-Myers Squibb (2012): 2012-002054-24 CA184-240 - A Single Arm Open-Label Phase II Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT01673854). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01673854	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
447	Bristol-Myers Squibb (2013): CA184-396 - Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01990859). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990859	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
448	Immunocore Limited (2017): IMCgp100-202 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2015-003153-18-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-DE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
449	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): CA184-169 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2011-004029-28-DE). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004029-28-DE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
450	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2012): 12P.314 2012-43 - Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma Patients With Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT01703507). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703507	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
451	Allison Quick (2014): NCI-2014-00381 OSU-12182 - A Phase 2 Study Using Stereotactic Ablative Radiation Therapy and Ipilimumab in Patients With Oligometastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02107755). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107755	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
452	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-029 EORTC 18071 - Adjuvant Immunotherapy With Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody (Ipilimumab) Versus Placebo After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Trial of the EORTC Melanoma Group - WHO ICTRP (NCT00636168). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00636168	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
453	M.D. Anderson Cancer Center (2011): 2011-0073 NCI-2011-02768 - IPI-Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01409174). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409174	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
454	Rutgers, The State University of New Jersey (2014): 091309 CA184-084 NCI-2014-01306 P30CA072720 Pro20140000135 - A Phase II Single Arm Study of High-Dose IL-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02203604). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203604	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
455	Reata Pharmaceuticals, Inc. (2014): RTA 408-C-1401 - An Open-label, Multicenter, Dose-escalation, Phase 1b/2 Study of the Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of RTA 408 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in the Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02259231). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259231	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
456	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2012): CA184-213 MCC-17057 - Co-stimulation With Ipilimumab to Enhance Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01701674). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701674	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
457	GlaxoSmithKline (2013): 115984 - Phase 1 Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib +/- MEK Inhibitor Trametinib in Combination With Ipilimumab for Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01767454). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767454	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
458	Bristol-Myers Squibb (2008): CA209-003 MDX1106-03 - A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose Escalation Study of BMS-936558 (Nivolumab) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies - WHO ICTRP (NCT00730639). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
459	Diwakar Davar (2009): 08-144 - Neoadjuvant Anti-CTLA4 Blockade With Ipilimumab in Patients With AJCC Stage IIIB-C (Tx,1-4, N1b,2b, 2c, 3, M0) Melanoma: Immunogenicity And Biomarker Analysis - WHO ICTRP (NCT00972933). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972933	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
460	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-414 - Ipilimumab 60-month Pharmacovigilance Protocol for Advanced Melanoma Patients Who Are Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Positive in Taiwan - WHO ICTRP (NCT02402699). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402699	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
461	Radiotherapie (2015): EC 2015/0025 - Phase I Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Fixed Dose Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma: Dose Limiting Toxicity and Abscopal Effect - WHO ICTRP (NCT02406183). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406183	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
462	Jewish General Hospital (2012): CA184-195 - A Phase II Study of Ipilimumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT01676649). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676649	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
463	Bristol-Myers Squibb (2012): 2012-002249-39 CA184-178 - Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to - WHO ICTRP (NCT01696045). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01696045	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
464	The Netherlands Cancer Institute (2015): CA209-278 N14OPC NL51280.031.14 - Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT02437279). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437279	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
465	University Medical Center Groningen (2015): 201500776 - An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Nivolumab/Ipilimumab Combination Therapy in Metastatic Melanoma Patients With Symptomatic Brain Metastases. - WHO ICTRP (NCT02621515). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621515	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
466	National Cancer Institute (NCI) (2010): CDR0000671238 E1608 NCI-2011-02039 U10CA021115 U10CA180820 - A Phase II Trial of GM-CSF Protein Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT01134614). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134614	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
467	Weill Medical College of Cornell University (2012): NYU S12-02746 S12-02746 - Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01689974). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689974	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
468	Providence Health & Services (2014): 14-004A - Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02117362). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117362	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
469	Academic and Community Cancer Research United (2014): ACCRU RU261206I ML28605 NCI-2013-01112 P30CA015083 RU261206I - Randomized Phase II Study of AB (Nab-Paclitaxel [Abraxane?], Bevacizumab) Versus Ipilimumab for Therapy of Unresectable Stage IV Metastatic Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02158520). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158520	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
470	Bristol-Myers Squibb (2012): 2012-001828-35 CA209-037 - A Randomized Open-Label Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy - WHO ICTRP (NCT01721746). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721746	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
471	Amgen (2012): 20110264 2012-000307-32 - 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 - WHO ICTRP (NCT01740297). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740297	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
472	Fondazione Melanoma Onlus (2015): 2014-004842-92 SECOMBIT - A Three Arms Prospective, Randomized Phase II Study to Evaluate the Best Sequential Approach With Combo Immunotherapy (Ipilimumab/Nivolumab) and Combo Target Therapy (LGX818/MEK162) in Patients With Metastatic Melanoma and BRAF Mutation - WHO ICTRP (NCT02631447). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
473	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2016): 16-043 PICI0001 - A Randomized, Phase 2 Study of Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy - WHO ICTRP (NCT02731729). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02731729	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
474	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0605 NCI-2016-01940 - A Phase II Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-Mutated Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02910700). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910700	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
475	The Netherlands Cancer Institute (2016): 2016-001984-35 CA209-701 M16OPN - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - WHO ICTRP (NCT02977052). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977052	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
476	Takara Bio Inc. (2014): T14-10682 - A Phase II Study of Combination Treatment With HF10, a Replication-competent HSV-1 Oncolytic Virus, and Ipilimumab in Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02272855). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272855	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
477	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-367 - An Observational Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ipilimumab, Administered During the European Expanded Access Programme in Pretreated Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma - WHO ICTRP (NCT02492815). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492815	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
478	Bristol-Myers Squibb (2012): 2012-003718-16 CA209-066 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01721772). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721772	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
479	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-064 - An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01783938). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
480	Georgetown University (2016): 2016-0420 CA209-763 - A Study to Estimate the Anti-Tumor Activity and Identify Potential Predictors of Response in Patients With Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Standard Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - WHO ICTRP (NCT02978443). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978443	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
481	Threshold Pharmaceuticals (2017): TH-CR-417 - A Phase 1 Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Solid Malignancies - WHO ICTRP (NCT03098160). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098160	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
482	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-789 - Economic Burden of Adverse Events Associated With Follow-Up Frequency Among Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT03165409). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165409	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
483	National Cancer Institute (NCI) (2017): A091603 NCI-2017-01239 U10CA180821 - A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Nivolumab or Expectant Observation Following Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab and Surgical Resection of High-Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma - WHO ICTRP (NCT03220009). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220009	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
484	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (2017): 2017-002887-42 EORTC-1612-MG - Combination of Targeted Therapy (Encorafenib and Binimetinib) Followed by Combination of Immunotherapy (Ipilimumab and Nivolumab) vs Immediate Combination of Immunotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma With BRAF V600 Mutation : an EORTC Randomized Phase II Study (EBIN) - WHO ICTRP (NCT03235245). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
485	Institut Claudius Regaud (2017): 16CUTA07 - TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study - WHO ICTRP (NCT03293784). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293784	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
486	Melanoma Institute Australia (2017): MIA2017/CT - A Phase II, Open Label, Single Arm Study of Ipilimumab and Nivolumab With Salvage Radiotherapy in Patients With Melanoma Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT03340129). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340129	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
487	New York University School of Medicine (2016): 16-00098 - A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02970981). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970981	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
488	Stanford University (2013): IRB-25597 NCI-2012-02988 VAR0090 - A PHASE I/II STUDY OF INTRATUMORAL INJECTION OF IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH LOCAL RADIATION IN MELANOMA, NON-HODGKIN LYMPHOMA AND COLORECTAL CARCINOMA - WHO ICTRP (NCT01769222). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769222	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
489	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-218 - Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02186249). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
490	Central Adelaide Local Health Network (2017): None - FLIGHT Protocol: An Open Label Phase 1 Study Investigating the Effects of CDX-301 on the Safety, Clinical Activity, and Immune Priming of Glembatumumab Vedotin Combined with Pembrolizumab or Nivolumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients Not Responding to the Anti-PD1 Therapy - WHO ICTRP (ACTRN12617001621303). Stand des Eintrags: 09.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
491	Aichi Cancer Center Hospital (2014): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000015845). Stand des Eintrags: 09.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015845	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
492	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2011-1157 NCI-2014-01238 - Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01827111). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827111	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
493	Lytix Biopharma AS (2013): C12-315-03 - A Phase I, Open-label, Multi-arm, Multi-centre, Multi-dose, Dose Escalation Study of LTX-315 as Monotherapy or in Combination With Either Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Transdermally Accessible Tumours - WHO ICTRP (NCT01986426). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
494	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 1R21CA208609-01 2011-0919 NCI-2012-00665 - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT01585194). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585194	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
495	NewLink Genetics Corporation (2017): NLG2107 - A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT03301636). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
496	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-486 - Evaluation of Hospitalization for Complications of Autoimmune Disease Following Ipilimumab Treatment Among Melanoma Patients With Underlying Autoimmune Diseases Treated in Routine Clinical Practices in the US - WHO ICTRP (NCT02739386). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739386	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
497	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Infliximab and Lower Exposure Corticosteroids vs Methylprednisolone and Higher Exposure Oral Corticosteroids for the Management of Immune-Related Severe or Persistent Diarrhea in Patients Treated With Yervoy (Ipilimumab) and/or Opdivo (Nivolumab) - WHO ICTRP (NCT02763761). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02763761	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
498	Universitair Ziekenhuis Brussel (2016): 2016-BN-001 - A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases - WHO ICTRP (NCT02941744). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941744	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
499	Apexigen, Inc. (2017): APX005M-002 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer and Subjects With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT03123783). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123783	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
500	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0669 R01CA104711-09 - Phase I Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD4+ NY-ESO-1-Specific T Cells and Anti-CTLA4 For Patients With NY-ESO-1-Expressing Tumors - WHO ICTRP (NCT02210104). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210104	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
501	California Pacific Medical Center Research Institute (2015): 703131-1 - A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT02400385). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400385	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
502	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17439 - A Phase 1 Study of HDAC Inhibitor Panobinostat (LBH 589) Administered in Combination With Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02032810). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032810	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
503	Viralytics (2014): PHS IRB: 14-241 VLA-013 - A PHASE 1b STUDY OF INTRATUMORAL CAVATAK® (COXSACKIEVIRUS A21, CVA21) AND IPILIMUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA (VLA-013 MITCI) - WHO ICTRP (NCT02307149). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307149	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
504	Sheba Medical Center (2013): Ipilimumab TIL - Clinical Evaluation of Yervoy in Combination With Adoptive T Cell Transfer for the Treatment of Metastatic Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT01988077). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988077	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
505	University of Michigan Cancer Center (2014): HUM00082134 UMCC 2013.114 - Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery - WHO ICTRP (NCT02097732). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097732	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
506	Bristol-Myers K.K. (2013): NCT01990859 - Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-132385). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132385	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
507	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2014): - An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-142533). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142533	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
508	VU University Medical Center (2017): 2015.300 - Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT03313323). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313323	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
509	Nantes University Hospital (2017): RC17_0027 - Two-years Follow-up of Melanoma Patients Treated by Nivolumab During the French ATU Program - WHO ICTRP (NCT03325257). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325257	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
510	Bristol-Myers Squibb (2014): 2014-001286-28 CA209-172 - 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 - WHO ICTRP (NCT02156804). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156804	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
511	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2018): 17-001570 NCI-2017-02395 P30CA016042 - Phase I Study Combining an Anti-SEMA4D Antibody VX15/2503 With Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Melanoma Who Have Progressed on Prior Anti-PD1/L1 Based Therapies - WHO ICTRP (NCT03425461). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425461	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
512	University Health Network, Toronto (2012): CA184-181 - A Correlative Study of Melanoma Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) and Response to Ipilimumab - WHO ICTRP (NCT01715077). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715077	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
513	Australia and New Zealand Melanoma Trials Group (2017): ANZMTG 01.15 - A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients With Unresectable Stage III and IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT03161756). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161756	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
514	Celldex Therapeutics (2015): CDX1127-03 - A Phase 1 Safety Pilot/Phase II, Open-label Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02413827). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413827	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
515	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014.884 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies - WHO ICTRP (NCT02626065). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626065	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
516	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9DA NCT03165422 - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000028628). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028628	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
517	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-234 - Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice - WHO ICTRP (NCT02847728). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02847728	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
518	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2015): 2015-004429-15 GEM-1402 - Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT02626962). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626962	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
519	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18377 - A Pilot Clinical Trial Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02652455). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652455	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
520	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-214 and Nivolumab in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. - WHO ICTRP (NCT02983045). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
521	National Cancer Institute (NCI) (2017): 10157 NCI-2017-01979 UM1CA186704 - Phase Ib/II Clinical Trial of Glembatumumab Vedotin and Nivolumab in Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03326258). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326258	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
522	Ludwig Institute for Cancer Research (2013): LUD2012-003 - A Phase I Study of Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01838200). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01838200	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
523	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0135 NCI-2016-00276 - A Phase I Trial of Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies - WHO ICTRP (NCT02668770). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668770	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
524	Inge Marie Svane (2017): MM1636 - Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT03047928). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047928	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
525	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9DA - A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan - WHO ICTRP (NCT03165422). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165422	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
526	HUYA Bioscience International (2016): HBI-8000-302 - A Phase 1b/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors Including Melanoma, Renal Cell Carcinoma (RCC), and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP (NCT02718066). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718066	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
527	Immunocore Ltd (2017): IMCgp100-202 - A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared With Investigator Choice in HLA-A*0201 Positive Patients With Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT03070392). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070392	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
528	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 18P.042 - Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Immunoembolization for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT03472586). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472586	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
529	Duke University (2014): Pro00046479 - A Phase I Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma - WHO ICTRP (NCT02115243). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115243	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
530	University of Utah (2014): HCI68132 - A Phase I/II Study of Concurrent Ipilimumab and Dabrafenib in Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02200562). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200562	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
531	Bristol-Myers Squibb (2014): 2014-001286-28 CA209-172 NCT02156804 - 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 - WHO ICTRP (DRKS00006730). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006730	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
532	Bristol-Myers Squibb (2012): 2012-001840-23 CA209-038 - An Exploratory Study of the Biologic Effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab Treatment in Subjects With Advanced Melanoma (Unresectable or Metastatic) - WHO ICTRP (NCT01621490). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490	keiner (Studie wird eingeschlossen)
533	Celldex Therapeutics (2014): CDX011-05 - A Phase 2 Study of Glembatumumab Vedotin, an Anti-gpNMB Antibody-drug Conjugate, as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT02302339). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
534	Bristol-Myers Squibb (2016): 2016-001941-26 CA209-742 - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02905266). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905266	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
535	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-654 - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy or In Combination With Ipilimumab In Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma - WHO ICTRP (NCT02990611). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990611	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
536	Boston Biomedical, Inc (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Phase 1b, Multicenter, Open-Label Study of DSP 7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Atezolizumab in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03311334). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
537	Delcath Systems, Inc (2015): PHP-OCM-301 - A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. - WHO ICTRP (EUCTR2015-000417-44-GB). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000417-44-GB	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
538	University of Pittsburgh (2016): 15-113 - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: A Randomized Efficacy, Safety and Biomarker Study - WHO ICTRP (NCT02736123). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736123	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
539	Celgene (2016): ACE-ST-204 - A Phase 1b Study of the Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02935790). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935790	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
540	University of Essen (2017): 2014-001167-12-DE IMMUNED - 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 - Immuned - WHO ICTRP (EUCTR2014-001167-12-AT). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001167-12-AT	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
541	Radboud University (2016): MOMEL27 - COWBOY - CA209-659 - Phase 2 Study With COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in B-RAF V600E/K Mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize Nivolumab and Ipilimumab therapY - WHO ICTRP (NCT02968303). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968303	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
542	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-939 - The Effectiveness of Nivolumab (OPDIVO®) Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma: An Early Retrospective, Observational Study in Germany - WHO ICTRP (NCT03205722). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205722	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
543	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (2018): nivoipi01 - CLINICAL STUDY OF - WHO ICTRP (EUCTR2016-000742-61-IT). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000742-61-IT	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
544	Hospices Civils de Lyon (2017): 69HCL17_0043 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With a First Line Therapy of Nivolumab +/- Ipilimumab (IMMUNONIVO/MelpredictPD1). - WHO ICTRP (NCT03225365). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225365	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
545	Rutgers, The State University of New Jersey (2017): 051707 NCI-2017-01155 P30CA072720 Pro20170000453 - A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies - WHO ICTRP (NCT03229278). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
546	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15651 NCI-8316 - A Phase I Trial of a 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 - WHO ICTRP (NCT01176474). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
547	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-487 - A Global Enhanced Pharmacovigilance Pregnancy Surveillance Study of Pregnant Women Exposed to Yervoy With 5 -Year Pediatric Follow-up - WHO ICTRP (NCT02854488). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02854488	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
548	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-437 - Projecting Survival for Patients Treated With First-Line Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy Using a Prognostic Model and Cost Per Responder Model of Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy - WHO ICTRP (NCT03438279). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03438279	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
549	Bristol-Myers Squibb (2017): 2016-003729-41 CA209-915 - 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 - WHO ICTRP (NCT03068455). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068455	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
550	Ultimovacs AS (2014): 2013-005582-39 UV1/hTERT-MM - Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02275416). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275416	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
551	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2015): IMMUNED - 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 - WHO ICTRP (NCT02523313). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02523313	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
552	National Cancer Institute (NCI) (2012): CDR0000741878 E3611 ECOG-E3611 NCI-2012-01932 U10CA021115 U10CA180820 U24CA196172 - A Randomized Phase II Study of Ipilimumab at 3 mg/kg or 10 mg/kg Alone or in Combination With High Dose Interferon-Alpha in Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT01708941). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708941	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
553	Incyte Corporation (2014): INCB 24360-204 / ECHO-204 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204) - WHO ICTRP (NCT02327078). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327078	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
554	MacroGenics (2015): CP-MGA271-02 - A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Ipilimumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Cancers - WHO ICTRP (NCT02381314). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381314	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
555	Neon Therapeutics, Inc. (2016): NT-001 - An Open-label, Phase IB Study of NEO-PV-01 + Adjuvant With Nivolumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma of the Bladder - WHO ICTRP (NCT02897765). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897765	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
556	Maria Constantinou (2016): BrUOG 324 - 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 - WHO ICTRP (NCT02656706). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656706	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
557	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-438 - Yervoy® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02717364). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717364	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
558	Massachusetts General Hospital (2016): 16-136 - Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma - WHO ICTRP (NCT02939300). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939300	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
559	Diwakar Davar (2012): 11-063 - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab (3 mg/kg or 10 mg/kg) and High Dose IFN-?2B in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: a Randomized Safety, Efficacy and Biomarker Study - WHO ICTRP (NCT01608594). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01608594	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
560	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 11 - Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh STEreotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA) - WHO ICTRP (NCT03354962). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354962	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
561	Bristol-Myers Squibb (2009): (MDX1106-04) CA209-004 - A Phase 1b, Open-label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Combination With Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01024231). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
562	National Cancer Institute (NCI) (2014): EA6134 NCI-2014-01747 U10CA180820 - A Randomized Phase III Trial of Dabrafenib + Trametinib Followed by Ipilimumab + Nivolumab at Progression vs. Ipilimumab + Nivolumab Followed by Dabrafenib + Trametinib at Progression in Patients With Advanced BRAFV600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02224781). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
563	National Cancer Institute (NCI) (2015): EA6141 NCI-2014-02674 U10CA180820 U24CA196172 - Randomized Phase II/III Study of Nivolumab Plus Ipilimumab Plus Sargramostim Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02339571). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
564	University of Colorado, Denver (2015): 14-0948.cc - Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02403778). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403778	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
565	National Cancer Institute (NCI) (2015): EAY131 NCI-2015-00054 U10CA180820 U24CA196172 - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - WHO ICTRP (NCT02465060). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
566	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02676 S1404 U10CA180888 - A Phase III Randomized Trial Comparing Physician/Patient Choice of Either High Dose Interferon or Ipilimumab to MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients With High Risk Resected Melanoma - WHO ICTRP (NCT02506153). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
567	Ludwig Institute for Cancer Research (2016): LUD2015-006 - A Pilot (Phase 1) Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade (Ipilimumab and Nivolumab) Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02659540). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659540	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
568	Eric Bernicker, MD (2016): Pro00014976 - ENSIGN: Phase II Window of Opportunity Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy and In Situ Gene Therapy Followed by Nivolumab in Metastatic Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma and Metastatic Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT02831933). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831933	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
569	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 17-162 - A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy - WHO ICTRP (NCT03122522). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122522	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
570	University of Utah (2017): HCI102346 - Phase II Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma (Neo-NivoHF10) - WHO ICTRP (NCT03259425). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259425	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
571	Viralytics (2018): VLA-024 - An Open-Label Phase 1b Clinical Study of Intravenous CAVATAK® (Coxsackievirus A21, CVA21), in Combination With Ipilimumab in Subjects With Uveal Melanoma Metastatic to Liver (VLA-024 CLEVER) - WHO ICTRP (NCT03408587). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03408587	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
572	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2018): 2125-MEL-301 - A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Subjects With Anti-PD-1 Refractory Melanoma (Illuminate 301) - WHO ICTRP (NCT03445533). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445533	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
573	Bristol-Myers Squibb (2018): 2017-003583-12 CA224-047 - A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma - WHO ICTRP (NCT03470922). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470922	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
574	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY, (2015): CA209-168 - EXPANDED ACCESS PROGRAM WITH NIVOLUMAB FOR SUBJECTS WITH HISTOLOGICALLY CONFIRMED STAGE III (UNRESECTABLE) OR STAGE IV MELANOMA PROGRESSING POST PRIOR SYSTEMIC TREATMENT CONTAINING AN ANT-CTLA-4 MONOCLONAL ANTIBODY. - WHO ICTRP (PER-012-15). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-012-15	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
575	National Cancer Institute (NCI) (2013): 13-304 9377 NCI-2013-01703 P30CA006516 U01CA062490 UM1CA186709 - A Sequential Safety and Biomarker Study of BRAF-MEK Inhibition on the Immune Response in the Context of Combined CTLA-4 Blockade and PD-1 Blockade for BRAF Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01940809). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
576	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-247 - A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT02516527). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516527	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
577	David Minor, MD (2016): Uveal Melanoma IIP - A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. - WHO ICTRP (NCT02913417). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913417	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
578	Robert R. McWilliams, MD (2017): MEL16-252 - Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252 - WHO ICTRP (NCT03241186). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241186	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
579	The Netherlands Cancer Institute (2014): M14TIL - Randomized Phase III Study Comparing a Non-myeloablative Lymphocyte Depleting Regimen of Chemotherapy Followed by Infusion of Tumor Infiltrating Lymphocytes and Interleukin-2 to Standard Ipilimumab Treatment in Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02278887). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278887	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
580	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 082016-058 - Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT03126461). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126461	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
581	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2016): 2015-005554-35 C28003 U1111-1177-4142 - An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT02723006). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723006	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
582	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2016): 16-PP-02 - Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment - WHO ICTRP (NCT02799901). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799901	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
583	New York University School of Medicine (2016): 15-00906 - A Phase 1 Study of TRAIL-DR5 Antibody DS-8273a Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02983006). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983006	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
584	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0567 - A Phase I/Ib Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD) - WHO ICTRP (NCT03025256). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025256	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
585	NantKwest, Inc. (2017): QUILT-3.046 - NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed on or After Chemotherapy and Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Therapy - WHO ICTRP (NCT03167177). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
586	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2017): 2017-001197-42 2017-01 - Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting Programmed Cell Death 1 (PD-1) - WHO ICTRP (NCT03313544). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313544	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
587	Incyte Corporation (2012): INCB 24360-201 - A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With INCB024360 or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01604889). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01604889	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
588	Bristol-Myers K.K. (2012): NCT01681212 - Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-121976). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121976	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
589	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-869 - Postmarketing Study to Assess the Safety of Nivolumab as a First- and Second-line Treatment in Patients With Metastatic Melanoma or as a Second-line Treatment for Metastatic Lung Cancer (Squamous and Nonsquamous), Metastatic Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adult Patients in Mexico - WHO ICTRP (NCT03161613). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161613	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
590	Tohoku University Graduate School of Medicine (2015): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000020222). Stand des Eintrags: 09.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020222	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
591	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2015): - An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II combination study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-152869). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152869	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
592	Mayo Clinic (2013): MC1274 Mod12-003605-14 NCI-2013-00297 P30CA015083 - Interleukin-2 Imaging as a Guide to Cancer Immunotherapy (Ipilimumab or Pembrolizumab) in Advanced Melanoma: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT01789827). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789827	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
593	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2015): IPI-549-01 - A Phase 1/1b First-In-Human, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549 Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT02637531). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637531	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
594	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2015): - An open-label, randomized, multi-centre phase II study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-153108). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153108	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
595	University of Washington (2013): 9031 NCI-2013-01757 P30CA015704 - RADVAX: A Stratified Phase II Dose Escalation Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01970527). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970527	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
596	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2016): IRB00086553 J15214 NCI-2016-00370 - A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Nivolumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine - WHO ICTRP (NCT02716948). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716948	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
597	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 17P.641 - Phase II Study of Adjuvant Nivolumab in Patients With Resected Stage IIB/IIC Melanoma - WHO ICTRP (NCT03405155). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405155	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
598	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2015): 15-126 - A Prospectively Designed Study to Assess the 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) - WHO ICTRP (NCT02553642). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
599	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2017): 2016LS172 - A Phase 1b/2 Study of Hypofractionated Radiation and Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT03297463). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297463	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
600	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-248 - A Randomized, Open-Label, Two-arm, Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy Naïve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine - WHO ICTRP (NCT02545075). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02545075	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
601	University of Washington (2017): 9712 NCI-2016-01816 P30CA015704 - ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03050060). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
602	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-915 - 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. - WHO ICTRP (EUCTR2016-003729-41-AT). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003729-41-AT	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
603	Calithera Biosciences, Inc (2016): CX-839-004 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced/Metastatic Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT02771626). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771626	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
604	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (2011): - A Phase II study of ONO-4538 in patients with relapsed or metastatic malignant melanoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-111681). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111681	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
605	Public Health Research Foundation (2015): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000016608). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016608	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
606	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2012-1055 NCI-2014-01040 R1301 SU2C-AACR-OT 1012 - Phase II Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02027935). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027935	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
607	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): 10-15526-99-01 CA209-006/007 MCC-15400 NCI-P-7997 - A Pilot Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51 VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody BMS-936558 for Patients With Unresectable Stages III/IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT01176461). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176461	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
608	Merck Sharp & Dohme Corp. (2014): 3475-030 - Expanded Access of MK-3475 in Metastatic Melanoma Patients With Limited to No Treatment Options - WHO ICTRP (NCT02083484). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083484	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
609	Craig L Slingluff, Jr (2015): 17780 - A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a Helper Peptide Vaccine Plus CTLA-4 Blockade in Melanoma Patients (Mel62; 6PAC) - WHO ICTRP (NCT02385669). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02385669	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
610	National Cancer Institute (NCI) (2013): E3612 ECOG-E3612 NCI-2013-01732 U10CA021115 U10CA180820 U24CA196172 - A Randomized Phase II Trial of Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT01950390). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950390	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
611	National Cancer Institute (NCI) (2014): ADVL1412 NCI-2014-01222 UM1CA097452 - A Phase 1/2 Study of Nivolumab in Children, Adolescents, and Young Adults With Recurrent or Refractory Solid Tumors as a Single Agent and in Combination With Ipilimumab - WHO ICTRP (NCT02304458). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304458	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
612	Dana-Farber Cancer Institute (2008): 08-142 AVF 4122s CA184-058 - A Phase I Trial of Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT00790010). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790010	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
613	Bristol-Myers Squibb (2013): 2013-002018-11 CA209-069 - Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab vs Ipilimumab Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01927419). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
614	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-204 - A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - WHO ICTRP (NCT02320058). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
615	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2015): 2125-204 - A Phase 1/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma (Illuminate 204) - WHO ICTRP (NCT02644967). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644967	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
616	Delcath Systems Inc. (2016): PHP-OCM-301 - A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients With Hepatic-Dominant Ocular Melanoma - WHO ICTRP (NCT02678572). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678572	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
617	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): CA209-067 NCT01844505 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2012-005371-13-BE). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE	keiner (Studie wird eingeschlossen)
618	Peter MacCallum Cancer Centre (2017): ANZMTG 01.15 - A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients with Unresectable Stage III and IV Melanoma - WHO ICTRP (ACTRN12617000772347). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000772347	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
619	Takara Bio Inc. (2017): TBI1401-02 - A Phase II Study of Combination Treatment With TBI-1401(HF10), a Replication-competent HSV-1 Oncolytic Virus, and Ipilimumab in Japanese Patients With Stage IIIB, IIIC, or IV Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT03153085). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153085	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
620	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0414 - Phase Ib Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT03068624). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068624	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
621	Nantes University Hospital (2017): RC15_0247 - Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients: Pilot Study Phase I/II - WHO ICTRP (NCT03374839). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374839	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
622	University of Chicago (2016): IRB17-0686 - Phase II Study of Pembrolizumab and Ipilimumab Following Initial Anti-PD1/L1 Antibody -	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	WHO ICTRP (NCT02743819). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743819	
623	National Cancer Institute (NCI) (2016): 10057 CINJ #091701 NCI-2016-01804 UM1CA186716 - A Phase II Study of Talimogene Laherparepvec Followed by Talimogene Laherparepvec + Nivolumab in Refractory T Cell and NK Cell Lymphomas, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, and Other Rare Skin Tumors - WHO ICTRP (NCT02978625). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
624	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-483 - A Prospective Multicenter Cohort Study of Late Physical Psychological and Social Effects in Patients Treated With Ipilimumab for Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT03450876). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450876	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
625	National Cancer Institute (NCI) (2011): CDR0000692568 E1609 ECOG-E1609 NCI-2011-02649 P50CA121973 U10CA021115 U10CA180820 U24CA196172 - A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High-Dose Interferon a-2b for Resected High-Risk Melanoma - WHO ICTRP (NCT01274338). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274338	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
626	ARMO BioSciences (2013): AM0010-001 - A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT02009449). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
627	OncoSec Medical Incorporated (2017): OMS-I103 - A Multicenter Phase 2, Open-Label Trial of Intratumoral pIL-12 Plus Electroporation in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Who Are Progressing on Either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment - WHO ICTRP (NCT03132675). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132675	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
628	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2014): 2013-001132-22 GEM 1202 - A Multicenter, Single Arm, Phase 2 Clinical Study on the Combination of Radiation Therapy and Ipilimumab, for the Treatment of Patients With Melanoma and Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT02115139). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115139	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
629	Bristol-Myers Squibb (2015): 2015-001274-17 CA209-401 - 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 CheckMate 401: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 401 - WHO ICTRP (NCT02599402). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599402	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
630	Kyoto University (2018): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000030533). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030533	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
631	Bristol-Myers Squibb (2016): 2015-004914-79 CA017-003 - A Phase 1/2a Study of BMS-986205 Administered in Combination With Nivolumab (Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody) in Advanced Malignant Tumors - WHO ICTRP (NCT02658890). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658890	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
632	University of California, San Francisco (2018): 17-23429 17854 NCI-2017-02441 - Prostaglandin Inhibition and PD-1/CTLA4 Blockade in Melanoma - WHO ICTRP (NCT03396952). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396952	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
633	Ludwig Institute for Cancer Research (2013): LUD2012-004 - Phase I Study of NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma, for Whom Treatment With Ipilimumab is Indicated. - WHO ICTRP (NCT01810016). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01810016	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
634	Melanoma Institute Australia (2014): Nil known - A phase II study assessing the intracranial response to nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases - WHO ICTRP (ACTRN12614001315606). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606	keiner (Studie wird eingeschlossen)
635	Merck Sharp & Dohme Corp. (2014): 2013-004072-36 3475-029 - A Phase 1/2 Clinical Trial to Study the Safety and Tolerability of MK-3475 + Pegylated Interferon Alfa-2b (PEG-IFN) and MK-3475 + Ipilimumab (IPI) in Subjects With Advanced Melanoma (MEL) and Renal Cell Carcinoma (RCC) (KEYNOTE 029) - WHO ICTRP (NCT02089685). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
636	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2015-0041 NCI-2015-01520 - Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02519322). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519322	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
637	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-00105 S1616 U10CA180888 - A Phase II Randomized Study of Nivolumab (NSC-748726) With Ipilimumab (NSC-732442) or Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma Patients Refractory to an Anti-PD1 or Anti-PD-L1 Agent - WHO ICTRP (NCT03033576). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033576	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
638	Nektar Therapeutics (2018): 17-262-01 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-262 in Combination With NKTR-214 and in Combination With NKTR-214 Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT03435640). Stand des Eintrags:	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640	
639	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (2018): CHUV-DO-ATATIL-2016 - Phase I Study to Assess Feasibility and Safety of Adoptive Transfer of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Combination With Interleukin-2 Followed by Nivolumab Rescue for Advanced Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT03475134). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475134	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
640	Elbekliniken Buxtehude, Skin Cancer Center (2018): BO/14/2017 - Case register study to capture the efficacy of Ipilimumab and other therapies after treatment with Nivolumab or Pembrolizumab in Ipilimumab naive patients with stage IV or non-resectable stage III metastatic melanoma - PD-Next - WHO ICTRP (DRKS00014063). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014063	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
641	Bristol-Myers Squibb (2016): 2015-001274-17 CA209-401 NCT02599402 - 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 CheckMate 401: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 401 - CheckMate 401 - WHO ICTRP (DRKS00010193). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010193	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
642	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): 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. - PharmNet.Bund (2016-003729-41). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
643	University Hospital Tübingen (2016): 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 - PharmNet.Bund (2016-004614-10). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
644	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): 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 - PharmNet.Bund (2015-001274-17). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
645	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): 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 - PharmNet.Bund (2015-004920-67). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
646	University of Essen (2014): 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 - PharmNet.Bund (2014-	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	001167-12). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
647	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III(unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior TreatmentContaining an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody - PharmNet.Bund (2014-001286-28). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
648	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): 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 MelanomaPharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 19-Mar-2013;Protocol Amendment Number 03 - Germany Specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013Protocol Amendment Number 09 - Germany Specific, version 1.0, dated 15-Jul-2015 - PharmNet.Bund (2012-005371-13). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	keiner (Studie wird eingeschlossen)
649	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic MelanomaCountry specific Protocol Amendment 05, dated 09-Apr-2013.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 20-sep-12, version 1.0 - PharmNet.Bund (2012-003718-16). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
650	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 TherapyPharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 07-aug-12, version 1.0;Protocol Amendment Number 07 - Germany Specific - PharmNet.Bund (2012-001828-35). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
651	Immunocore Limited (2015): 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 - PharmNet.Bund (2015-003153-18). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
652	Delcath Systems, Ltd (2015): A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safetyand Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients withHepatic-Dominant Ocular Melanoma. - PharmNet.Bund (2015-000417-44). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
653	Amgen Inc. (2012): 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 - PharmNet.Bund (2012-000307-32). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
654	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant MelanomaRevised Protocol 01 incorporating Amendment 04+ Protocol Amendment 03 Germany-specific dated 02-Jul-2013revised EMA PIP P/0093/2014 (dated 07Apr2014) - PharmNet.Bund (2012-002249-39). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
655	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (hereafter referred to as the SPONSOR or Merck) (2012): 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 - PharmNet.Bund (2012-004907-10). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
656	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): 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 TherapyProtocol Amendment 01- Pharmacogenetics Blood Sample Amendment, site specific (version 1.0, dated 27-Aug-2012)Revised Protocol 01 incorporating protocol amendment 04 - PharmNet.Bund (2012-003291-38). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
657	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): 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 MelanomaRevised 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 - PharmNet.Bund (2011-004029-28). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
658	University Clinical Center of Tuebingen (2010): 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 - PharmNet.Bund (2010-019033-98). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
659	University Hospital Essen (2010): THE IPI - MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA:PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE - PharmNet.Bund (2010-021946-22). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
660	Universitätsklinikum Heidelberg (2009): Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - PharmNet.Bund (2009-016631-35). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
661	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2007): Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group+ Protocol Amendment 10: Biomarker substudy version 3.0 dated 13-May-2015 - PharmNet.Bund (2007-001974-10). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
662	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2005): 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) ProtocolsRevised 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. - PharmNet.Bund (2005-006083-57). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
663	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2005): A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study inPatients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV MelanomaReceiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs.Dacarbazine With Placebo.Revised Protocol 07, incorporating Administrative Letters 05 & 06 andAmendment 10. - PharmNet.Bund (2005-006082-14). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
664	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2005): 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 MelanomaRevised 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 - PharmNet.Bund (2005-003265-16). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
665	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2004): 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 - PharmNet.Bund (2004-005059-32). [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) 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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-179 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 4-179 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-067

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel ist der Vergleich des PFS (Progression Free Survival) und des OS (Overall Survival) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom unter einer Nivolumab-Monotherapie vs. einer Ipilimumab-Monotherapie und unter einer Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab vs. einer Ipilimumab-Monotherapie. Hypothese: Die Behandlung mit einer Nivolumab-Monotherapie oder einer Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab verlängert bei Patienten mit nicht vorbehandeltem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom das PFS und das OS im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Ipilimumab-Monotherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, doppelblinde Studie der Phase III Randomisierung in 3 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem PD-L1-Status (positiv (≥ 5 %) vs. negativ (< 5 %)/nicht quantifizierbar), BRAF-Status (BRAF-mutiert vs. BRAF-wildtyp), und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c): Nivolumab (Arm A) oder Nivolumab+Ipilimumab (Arm B) oder Ipilimumab (Arm C)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Mit dem Amendment 08 vom 19.05.2015 wurde eine zukünftige Sammlung von Überlebensdaten über den im Protokoll

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		definierten Zeitraum hinaus ermöglicht. Außerdem wurde eine Aktualisierung im Appendix 5 (Methoden zur Verhütung) und eine Änderung der Berichterstattung von Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE) vorgenommen. Mit dem Amendment 07 vom 16.01.2015 wurde die Sammlung von Röntgenbildern ergänzt, um eine retrospektivem Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee zu ermöglichen. PFS als co-primärer Endpunkt mit Amendment 06 vom 27.06.2014 ergänzt. Mit Amendment 04 vom 20.08.2013 wurde die Empfehlung einer optionalen Tumorbiopsie im Falle der Weiterbehandlung trotz Progression aufgenommen, um relevante Biomarker einschließlich BRAF-Status und potentielle Resistenzmechanismen untersuchen zu können. Zusätzlich wurde u.a. die palliative Radiotherapie und Chirurgie zugelassen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • ECOG-Status 0 oder 1 • nicht vorbehandeltes, histologisch bestätigtes nicht resezierbares Melanom Stadium III oder Stadium IV nach AJCC-Staging-System; eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Melanomtherapie war erlaubt, sofern sie mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung beendet und alle damit verbundenen unerwünschten Ereignisse entweder zum Ausgangszustand zurückgegangen waren oder sich stabilisiert hatten • anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung • Vorliegen einer Tumorgewebeprobe eines nicht resezierbaren oder metastasierten Krankheitsortes für Biomarker-Analysen; Klassifizierung in PD-L1 positiv (≥ 5 % der Tumorzellmembranfärbung) oder negativ (< 5 % der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tumorzellmembranfärbung)/nicht quantifizierbar • bekannter BRAF-V600-Mutationsstatus oder Einwilligung in BRAF-V600-Mutationsstatus-Test Ausschlusskriterien: • Aktive Hirnmetastasen oder Leptomeningealmetastasen • Okulares Melanom • Aktive Autoimmunerkrankungen weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmter Begleitmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in USA, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Spanien, Schweden, Schweitz, United Kingdom
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nivolumab (Arm A): Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen+Ipilimumab-Placebo in Woche 1 und 4 sowie Nivolumab-Placebo in Woche 4 von Zyklus 1 und 2 Nivolumab+Ipilimumab (Arm B): Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen, danach Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen sowie Nivolumab-Placebo in Woche 3 und 5 von Zyklus 1 und 2 Ipilimumab (Arm C): Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen sowie Nivolumab-Placebo in Woche 1, 3, 4, 5 von Zyklus 1 und 2 und danach alle 2 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: • OS (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Ipilimumab-Kombitherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie) • PFS (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Ipilimumab-

		Kombitherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie) Sekundäre Endpunkte: • ORR (Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie und Nivolumab-Ipilimumab-Kombitherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie) • OS, PFS, ORR (Nivolumab-Ipilimumab-Kombitherapie vs. Nivolumab-Monotherapie) • gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 Explorative Endpunkte: • DOR • TTOR • Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) • Immunogenität von Nivolumab und Nivolumab-Ipilimumab-Kombination • Pharmakokinetik, Interaktionen zwischen Nivolumab und Ipilimumab sowie expositionsabhängige Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte • Biomarker • Effekte genetischer Variationen • Generische Lebensqualität mittels EuroQoL EQ-5D sowie WPAI:GH • Änderungen des EuroQoL EQ-5D während Behandlung und Follow-up OS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Sofern der Tod nicht dokumentiert ist, wird das letzte Datum eingesetzt, zu dem bekannt ist, dass der Patient lebte. Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach Absetzten der Studienmedikation alle 3 Monate persönlich oder per Telefonkontakt. PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum dokumentierter Progression oder Tod, je nachdem was früher auftritt. Tumorassessments nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1) mittels CT oder MRT begannen 12 Wochen nach Randomisierung und wurden während des ersten Jahres alle 6

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen durchgeführt, danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Absetzen der Therapie, je nachdem was später auftrat.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	PFS als co-primärer Endpunkt mit Amendment 06 vom 27.06.2014 ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 915 Patienten waren zur Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme vorgesehen. Diese Fallzahl ergab sich aus der Festlegung der alpha-Level für die co-primären Endpunkte von 0,01 für PFS und 0,04 für OS für den Vergleich von Nivolumab vs. Ipilimumab und Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab. Die formalen Analysen von PFS und OS waren zeitversetzt geplant. Für jeden Vergleich des PFS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 9 Monaten eine Power von etwa 83 %, ein HR von 0,71 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,005 zu entdecken. Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (266 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209-038 (223 Ereignisse pro Gruppe). Für jeden Vergleich des OS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten eine Power von etwa 99 %, ein HR von 0,65 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,02 zu entdecken. Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (240 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209-003 (202 Ereignisse pro Gruppe).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die PFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 9 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 6 Monaten lag. Die OS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 28 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 22 Monaten lag.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in die 3 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach dem PD-L1-Status [positiv (≥ 5 %) vs. negativ (< 5 %)/nicht quantifizierbar), BRAF-Status (BRAF-mutiert vs. BRAF-wildtyp), und der Metastasierung (M0/M1a/M1b vs. M1c). Blockrandomisierung innerhalb jedes Stratums mittels IVRS
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	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. Aufgrund medizinischer Notwendigkeit oder Schwangerschaft erforderliche Entblindung wurde in einem kumulativen Report dokumentiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung der „subject number“ und Randomisierung mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. Bei Progress und Absetzen der Studienmedikation wurde der Patient durch IVRS entblindet. b) Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Bei Progress und Absetzen der Studienmedikation wurden die Prüfärzte durch IVRS entblindet. c) 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 Bestimmte Bioanalytiker von B-MS waren unverblindet, um unnötige bioanalytische Probenuntersuchungen zu minimieren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo wurden in derselben Art und Weise angewendet wie Nivolumab und Ipilimumab.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die formalen Analysen von PFS und OS wurden zeitversetzt durchgeführt. Die PFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 9 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 6 Monaten lag. Die OS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten 28 Monate lang im Follow-up beobachtet wurden, wobei das Minimum bei 22 Monaten lag. Für jeden Vergleich des PFS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 9 Monaten eine Power von etwa 83 %, ein HR von 0,71 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,005 zu entdecken. Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (266 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209-038 (223 Ereignisse pro Gruppe). Für jeden Vergleich des OS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Follow-up von 28 Monaten eine Power von etwa 99 %, ein HR von 0,65 bei einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 0,02 zu entdecken. Die Schätzung in den statistischen Modellen basierte für den Kontrollarm auf den Daten der Studie MDX010-20 (240 Ereignisse) und für die experimentellen Arme der Studie CA209-003 (202 Ereignisse pro Gruppe). 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. Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS, TTOR, DOR) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 95 %-Konfidenzintervall wurden möglichst nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, unter Einsatz der log-log-Transformation für das Konfidenzintervall. Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. OS 12 Monate) leiten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung mit den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		korrespondierenden log-log-transformierten Konfidenzintervallen ab. Konfidenzintervalle von binomialen Verhältnissen wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die Primäranalyse des PFS wurde als 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF-Status im Vergleich der beiden experimentellen Arme jeweils mit der Kontrollgruppe durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 99,5%-Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Modellierung mit der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate, stratifiziert nach den genannten Faktoren, errechnet. Deskriptiv wurde zusätzlich das HR mit 2-seitigem 95 %-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den beiden experimentellen Armen ermittelt. Die Differenzen der ORR zwischen zwei Behandlungsarmen und ihre 2-seitigen Konfidenzintervalle wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren PD-L1-Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF-Status. Die Primäranalyse des OS wurde als 2-seitiger log-rank-Test stratifiziert nach PD-L1-Status, Metastasierungs-Stadium und BRAF-Status im Vergleich der beiden experimentellen Arme jeweils mit der Kontrollgruppe (aufgrund der Multiplizität unter Verwendung des Hochberg-Verfahrens) durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 98%-Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Modellierung mit der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate, stratifiziert nach den genannten Faktoren, errechnet. Deskriptiv wurde zusätzlich das HR mit 2-seitigem 95 %-Konfidenzintervall der Differenz zwischen den beiden experimentellen Armen ermittelt. Zur Auswertung der PD-L1-Expression als potentiellem prädiktivem Biomarker für PFS und OS wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Die Daten aus EORTC QLQ C-30 wurden jeweils nach Zeitpunkt und für jede Behandlungsgruppe in deskriptiver Statistik zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren verschiedene modifizierte PFS Sensitivitätsanalysen geplant. Es waren eine Reihe von Subgruppenanalysen des PFS geplant. Hinsichtlich OS waren Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen und multivariate Analysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Total n = 945 Nivolumab n = 316 Nivolumab+Ipilimumab n = 314 Ipilimumab n = 315 b) Total n = 937 Nivolumab n = 313 Nivolumab+Ipilimumab n = 313 Ipilimumab n = 311 c) Total n = 945 Nivolumab n = 316 Nivolumab+Ipilimumab n = 314 Ipilimumab n = 315
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 64 Nivolumab+Ipilimumab n = 44 Ipilimumab n = 16 Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017: Nivolumab n = 48 Nivolumab+Ipilimumab n = 25 Ipilimumab keine Angabe Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 08.05.2018: Nivolumab n = 33 Nivolumab+Ipilimumab n = 18 Ipilimumab keine Angabe

		Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 249 Gründe: • Progress = 170 • Toxizität n = 40 • UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 7 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 17 • Tod = 1 • Maximaler klinischer Nutzen n = 8 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Lost to Follow up n = 1 • andere Gründe n = 4 Nivolumab+Ipilimumab n = 269 Gründe: • Progress = 88 • Toxizität n = 131 • UE ohne Bezug zur Studienmedikation n = 15 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 14 • Tod = 3 • Maximaler klinischer Nutzen n = 11 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Einverständnis zurückgezogen n = 3 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 • andere Gründe n = 2 Ipilimumab n = 295 Gründe: • Progress = 224 • Toxizität n = 50 • UE ohne Bezug zur Studienmedikation n = 6 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 8 • Tod = 1 • Maximaler klinischer Nutzen n = 2 • schlechte/keine Compliance n = 1 • andere Gründe n = 2 • nicht berichtet n = 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017: Nivolumab n = 265 Gründe: • Progress = 174 • Toxizität n = 42 • UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 8 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 24 • Tod = 1 • Maximaler klinischer Nutzen n = 12 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Lost to Follow up n = 1 • andere Gründe n = 2 Nivolumab+Ipilimumab n = 288 Gründe: • Progress = 90 • Toxizität n = 131 • UE ohne Bezug zur Studienmedikation n = 18 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 24 • Tod = 4 • Maximaler klinischer Nutzen n = 12 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Einverständnis zurückgezogen n = 3 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 • andere Gründe n = 4 Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 08.05.2018: Nivolumab n = 280 Gründe: • Progress = 177 • Toxizität n = 44 • UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 8 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 29 • Tod = 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Maximaler klinischer Nutzen n = 16 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Lost to Follow up n = 1 • andere Gründe n = 3 Nivolumab+Ipilimumab n = 295 Gründe: • Progress = 90 • Toxizität n = 134 • UE ohne Bezug zur Studienmedikation n = 19 • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 27 • Tod = 4 • Maximaler klinischer Nutzen n = 13 • schlechte/keine Compliance n = 1 • Einverständnis zurückgezogen n = 3 • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 • Andere Gründe n = 3 Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 167 Nivolumab+Ipilimumab n = 181 Ipilimumab n = 106 Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2017: Nivolumab n = 170 Nivolumab+Ipilimumab n = 149 Ipilimumab keine Angabe Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 08.05.2018: Nivolumab n = 138 Nivolumab+Ipilimumab n = 159 Ipilimumab keine Angabe Todesfälle bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 141 Nivolumab+Ipilimumab n = 127 Ipilimumab n = 195

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13.09.2016: Nivolumab n = 146 Nivolumab+Ipilimumab n = 132 Ipilimumab n = 205 Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24.05.2016: Nivolumab n = 164 Nivolumab+Ipilimumab n = 143 Ipilimumab keine Angabe Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 08.05.2016: Nivolumab n = 175 Nivolumab+Ipilimumab n = 154 Ipilimumab keine Angabe
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie 05/2013, Beginn der Studienaufnahme der Patienten 11. Juni 2013, Ende der Studienaufnahme der Patienten 03/2014 für Datenschnitt 17.02.2015, Datenschnitt für die finale PFS-Analyse 17.02.2015 Datenschnitt 18-Monats-Interims-OS-Auswertung: 13.11.2015 Datenschnitt für die finale OS-Analyse[(1)]: 13.09.2016 Datenschnitt 36-Monats-OS-Analyse: 24.05.2017 Datenschnitt 48-Monats-OS-Analyse: 08.05.2018 Studienende voraussichtlich 03/2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

AJCC = American Joint Committee on Cancer; AUC = Area under the curve; BRAF-mutiert = BRAF-V600-mutiert; BRAF-wildtyp = BRAF-V600-Mutation-wildtyp; B-MS = Bristol-Myers Squibb; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMC = Data Monitoring Committee; DOR = Dauer von objektivem Ansprechen (duration of objective response); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EP = Endpunkt; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IRRC = Independent Radiology Review Committee; i.v. = intravenös; IVRS = interactive voice response system; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; LDH = Laktatdehydrogenase; ORR = objektive Ansprechrate (objective response rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); qm = Quadratmeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TTOR = Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (time to objective response); ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2*ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health

(1) Die finale Analyse bezieht sich auf den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab und Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab. Der Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab war nicht geplant, sodass es dafür keine prädefinierten Analysezeitpunkte gibt.

(1) Für den Ipilimumab-Arm liegen keine Daten zum Datenschnitt vom 24.05.2018 und vom 08.05.2018 vor.

Flow Chart für Studie CA209-067

Tabelle 4-180 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-038

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel ist die Untersuchung der Effekte einer Nivolumab-Monotherapie und einer Nivolumab+Ipilimumab-Kombinationstherapie auf die Pharmakodynamik von immunmodulatorischen Biomarkern bei fortgeschrittenen Melanomen. Zusätzlich soll die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Nivolumab-Monotherapie und der Nivolumab+Ipilimumab-Kombinationstherapie untersucht werden. Hypothese: Die Behandlung mit einer Nivolumab-Monotherapie oder einer Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab induziert pharmakodynamische Veränderungen im Blut und im Tumorgewebe von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Basierend auf den hier erlangten Erkenntnissen, z.B. zu Mechanismen des Tumor-Escapes, können optimale Kombinationen und der Einsatz in weireren onkologischen Indikationen entwickelt werden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene Studie der Phase I, die in 4 Studienteile unterteilt ist, von denen 2 Studienteile (Teil 3 und 4) randomisiert kontrolliert durchgeführt wurden.(1) Teil 3: Randomisierung der Patienten ohne Hinrmetastasen in 2 Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1: Nivolumab+Ipilimumab (Arm A) oder Nivolumab (Arm B) Teil 4: Randomisierung der Patienten mit Hirnmetastasen in 2 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1: Nivolumab+Ipilimumab (Arm D) oder Nivolumab (Arm E)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Mit dem Amendment 07 vom 07.03.2016 wurde eine über die Studiendauer hinaus gehende Weiterbehandlung von Patienten ermöglicht, die unter der Studientherapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einen klinischen Benefit in Form einer SD, PR oder CR erfahren haben. Mit dem Amendment 06 vom 23.03.2015 wurde der Studienarm C (Ipilimumab-Monotherapie) aus dem Studiendesign entfernt. Mit Amendment 05 vom 24.06.2014 wurde die Infusionsdauer von Nivolumab und Ipilimumab auf 30 min festgelegt. Mit Amendment 04 vom 07.02.2014 wurde der Einschluss von Patienten im Alter von 16 oder 17 Jahren ermöglicht. Zusätzlich wurden die Behandlungsarme Nivolumab+Ipilimumab, Nivolumab und Ipilimumab aufgenommen. Mit dem Amendment 03 vom 27.03.2013 wurde die Erhebung von Daten zur Sicherheit und Toxizität in Bezug auf die Reproduktion ermöglicht. Mit Amendment 02 vom 13.07.2012 wurde die Neutrophilen-Zahl von ≥ 1500/µl als Einschlusskriterium aufgenommen, während die Kriterien lokale HLA-Typisierung entfernt wurde. Außerdem wurde der Entnahmezeitpunkt der Tumorbiopsien klarifiziert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Männer und Frauen ≥ 16 Jahre • ECOG-Status 0 oder 1 • histologisch bestätigtes nicht resezierbares Melanom Stadium III oder Stadium IV nach AJCC-Staging-System • nicht mehr als 3 vorangegangene Therapien für die Behandlung des metastasierten Melanoms • anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung • Vorliegen einer Tumorgewebeprobe eines nicht resezierbaren oder metastasierten Krankheitsortes für Biomarker-Analysen sowie Eignung und Einwilligung weitere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tumorbiopsien für Biomarker-Analysen zu entnehmen • bekannter BRAF-V600-Mutationsstatus Nur Studienarme D & E betreffend: • mind. 1 messbare Hirnmetastase (> 0,5 cm - ≤ 3 cm) • keine vorherige Bestrahlung oder Therapie der Hirnmetastase • keine durch Metastasen bedingte neurologischen Symptome • keine Kortikosteroid-Behandlung innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn Ausschlusskriterien Studienarme: • Aktive Autoimmunerkrankungen • Vorbehandlung mit CTLA-4-inhibierenden Antikörpern oder Substanzen, die in co-regulatorische T-Zell-Proteine eingreifen (z.B. anti-PD-1- , anti-PD-L1- oder anti-CD137-Antikörper) Nur Studienarme A & B betreffend: • Aktive Hirnmetastasen oder Leptomeningealmetastasen Nur Studienarme D & E betreffend: • Karzinomatöse Meningitis weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmter Begleitmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in USA, Niederlande, Spanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Nivolumab+Ipilimumab (Arm A & D):</u> Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen, danach Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. <u>Nivolumab (Arm B & E):</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: • Pharmakodynamik von immunmodulatorischen Biomarkern Sekundäre Endpunkte: • Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) • OS • PFS • ORR • DOR • TTOR • Immunogenität von Nivolumab und Nivolumab-Ipilimumab-Kombination • PD-L1-Expression als Biomarker Explorative Endpunkte: • Pharmakokinetische Parameter • Biomarker/ Pharmakodynamische immunmodulatorische Endpunkte unter Nivolumab und Nivolumab+Ipilimumab OS ist definiert als Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem Tod. Sofern der Tod nicht dokumentiert ist, wird das letzte Datum eingesetzt, zu dem bekannt ist, dass der Patient lebte. Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach Absetzten der Studienmedikation alle 3 Monate per Telefonkontakt. PFS ist definiert als Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem erstem Datum dokumentierter Progression oder Tod, je nachdem was früher auftritt. Tumorassessments nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1) mittels CT oder MRT wurden alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Absetzen der Therapie, je nachdem was später auftrat, durchgeführt. Nach Vollendung der maximalen Behandlungsdauer von 2 Jahren innerhalb der Studie werden OS, Tumorassessments und Laborparameter nach 40-60 Tagen und nach 101-120 Tagen im Follow-up erhoben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 30 Patienten waren zur Randomisierung im Verhältnis 2:1 in die beiden Studienarme des Studienteils 3 vorgesehen. Diese Fallzahl ergab sich aus der Festlegung einer maximalen Breite des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls auf 37 % bzw. 59 % für Arm A bzw. B unter der Annahme, dass die Erhöhung der aktivierten T-Zellen zwischen 20 % und 60 % bzw. 20 % und 30 % im Vergleich zur Baseline Messung liegt. Etwa 20 Patienten waren zur Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme des Studienteils 4 vorgeshen. Diese Fallzahl ergab sich aus der Festlegung einer 90 prozentigen Wahrscheinlichkeit mind. ein UE oder Ansprechen zu beobachten unter der Annahme einer 21 prozentigen Inzidenz des Events in der untersuchten Population.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interim-Analysen dürfen zu verschiedenen Zeitpunkten vor Beendigung der Studie durchgefürht werden, um nachfolgende Teile der Studie zu informieren, Entscheidungen des Studienprogramms zu ermöglichen und um wissenschaftliche Publikationen oder Präsentationen zu unterstützen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in die 2 Behandlungsgruppen des Studienteils 3 im Verhältnis 2:1 bzw. des Studienteils 4 im Verhältnis 1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	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 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral durch den Sponsor.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung der „subject number“ und Randomisierung mittels IVRS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren nicht verblindet. b) Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. c) Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u.a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für kontinuierliche Variable wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum je nach Behandlungsarm bestimmt. Manche kontinuierliche Variable wurden zudem zusammengefasst durch Berechnung des geometrischen Mittelwerts und des Variationskoeffizienten. Für kategorische Variable wurden Häufigkeiten und Anteile bestimmt. Prozentzahlen wurden gerundet, sodass nicht immer eine Zusammenfassung zu 100 gegeben ist. Prozentzahlen unter 0,1 werden als „< 0,1“ angegeben. Statistische Analysen werden pro Studienteil, Kohorte oder Arm berechnet. Um eine größere Anzahl zur Analyse zu erreichen dürfen vergleichbare Gruppen zusammengefasst werden. Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS, TTOR, DOR) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Der Median und sein 95 %-Konfidenzintervall wurden möglichst nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet, unter Einsatz der log-log-Transformation für das Konfidenzintervall. Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. OS 12 Monate) leiten sich aus der Kaplan-Meier-Schätzung ab und die korrespondierenden Konfidenzintervalle wurde nach der Greenwood’s Formel berechnet. Konfidenzintervalle von binomialen Verhältnissen wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Zur Auswertung der primären Biomarker-Endpunkte wurden jeweils nach Zeitpunkt und für jede Behandlungsgruppe deskriptive Analysen durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Hinsichtlich OS waren weitere explorative Wirksamkeitsanalysen geplant. Für den Endpunkt der Immunogenität waren weitere Analysen der klinischen Bedeutung geplant. Pharmakogenomische Analysen waren als mögliche zusätzliche Analysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Total n = 61 Studienteil 3: - Nivolumab n = 12 - Nivolumab+Ipilimumab n = 26 - Ipilimumab n = 1 Studienteil 4: - Nivolumab n = 11 - Nivolumab+Ipilimumab n = 11 b) Total n = 56 Studienteil 3: - Nivolumab n = 11 - Nivolumab+Ipilimumab n = 25 Studienteil 4: - Nivolumab n = 10 - Nivolumab+Ipilimumab n = 10 c) Total n = 56 Studienteil 3: - Nivolumab n = 11 - Nivolumab+Ipilimumab n = 25 Studienteil 4: - Nivolumab n = 10 - Nivolumab+Ipilimumab n = 10

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studienteil 3:
		- Nivolumab n = 1
		  - Grund: Studienkriterien treffen nicht mehr zu
		- Nivolumab+Ipilimumab n = 1
		  - Grund: ungeplante Behandlung
		Studienteil 4:
		- Nivolumab n = 1
		  - Grund: Einverständnis zurückgezogen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nivolumab+Ipilimumab n = 1 Grund: Studienkriterien treffen nicht mehr zu
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie 09/2012, Beginn der Studienaufnahme der Patienten 04. Oktober 2012, Datenschnitt für die Pharmakokinetik-Analyse 09.01.2017, Datenschnitt für die finale PFS-Analyse 08.11.2017, Studienende voraussichtlich 12/2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.

a: nach CONSORT 2010.

AJCC = American Joint Committee on Cancer; AUC = Area under the curve; BRAF-mutiert = BRAF-V600-mutiert; BRAF-wildtyp = BRAF-V600-Mutation-wildtyp; B-MS = Bristol-Myers Squibb; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMC = Data Monitoring Committee; DOR = Dauer von objektivem Ansprechen (duration of objective response); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EP = Endpunkt; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IRRC = Independent Radiology Review Committee; i.v. = intravenös; IVRS = interactive voice response system; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; LDH = Laktatdehydrogenase; ORR = objektive Ansprechrate (objective response rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); qm = Quadratmeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TTOR = Zeit bis zum Eintreten von objektivem Ansprechen (time to objective response); ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2*ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health

(1) Die Studienteile 1 und 2 dienten lediglich der Bestimmung des optimalen Zeitfensters zur Biopsienahme und wurden nicht randomisiert und nicht kontrolliert durchgeführt, sodass auf dessen Darstellung verzichtet wird.

(1) Ein Patient wurde in den Arm C randomisiert (Ipilimumab), der mit dem Amendment 06 vom 23.03.2015 aus dem Studiendesign entfernt wurde.

Flow Chart für Studie CA209-038

Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-170

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel ist die Feststellung der Wirksamkeit von Nivolumab und der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Melanom mit Hirnmetastasen (AJCC Stadium IV). Hypothese: Patienten mit Melanom mit Hirnmetastasen sprechen auf die Behandlung mit einer Nivolumab-Monotherapie oder der Kombination Nivolumab+Ipilimumab an und führen zu anhaltendem intra- und extrakranialen PFS und OS.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, offene Studie der Phase II Die ersten 6 Patienten mit nicht lokal vorbehandelten, asymptomatischen Hirnmetastasen wurden nicht randomisiert und dem Kohorte 1 zugeordnet (Nivolumab). Nach 6 Wochen Behandlungsdauer wurde die Studie vom Safety Monitoring Board als sicher anerkannt und fortgeführt: Randomisierung der Patienten mit nicht lokal vorbehandelten, asymptomatischen Hirnmetastasen in 2 Behandlungsgruppen im Verhältnis 24:30, stratifiziert nach den Behandlungszentren: Nivolumab (Kohorte 1) oder Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, leptomeningealer Erkrankung oder bei denen eine lokale Therapie der Hirnmetastasen nicht anschlug wurden zusätzlich ohne Randomisierung in einen weiteren Behandlungsarm eingeschlossen: Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Mit der Änderung vom 23. Mai 2015 wurde die Erhebung der intrakranialen Ansprechrate von Woche 12 an definiert. Mit der Änderung vom 26. August 2016 wurde ein paralleles Studiendesign eigeführt. Gleichzeitig wurde eine Lebendimpfung innerhalb von 30 Tagen des Studienbeginns sowie während der Studie in die Ausschlusskriterien aufgenommen, sowie der Zeitpunkt des zweiten MRT zur Verifizierung eines intrakranialen Progresses unter vorheriger BRAF-Inhibitor-Therapie als jeglichen Zeitpunkt ab der Washout-Periode definiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • schriftliche Einwilligung nach Aufklärung (informed consent) • histologisch bestätigtes Melanom AJCC Stadium IV (jegliche T, jegliche N, M1c) oder unbekanntes primäres Melanom mit mind. einer radiologisch nachgewiesenen Hirnmetastase, die ≥ 5 mm und ≤ 40 mm nach RECIST Version 1.1 ist • für Patienten mit vorheriger BRAF-Inhibitor-Therapie: nachgewiesene intrakraniale Progrssion (RECIST > 20 % oder neue messbare Hirnmetastase) verglichen mit dem Tiefstpunkt des intrakranialen Ansprechens während der BRAF-Inhibitor-Therapie und bestätigt mit einem zweiten MRT Gehirn-Scan zu jeglicher Zeit ab Beginn der Wash-out-Phase (Dabrafenib = 5 Tage, Trametinib = 14 Tage) • keine vorherige lokale Behandlung der Hirnmetastasen (z.B. Chirurgie, Strahlentherapie) • neurologisch asymptomatische Hirnmetastasen • ECOG-Status 0-2 und Lebenserwartung > 30 Tage • geeignet für MRT mit Gadolinium als Kontrastmittel • adäquate hämatologische, hepatische und Nieren-Funktion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Frauen im gebährfähigen Alter: negativer Serumschwangerschaftstest und effektive Kontrazeption seit 14 Tagen vor Studienbeginn und bis 23 Wochen nach der letzten Dosis • Männer mit weiblichem Partner im gebährfähigen Alter: effektive Kontrazeption seit 14 Tagen vor Studienbeginn bis 31 Wochen nach der letzten Dosis Ausschlusskriterien: • Hirnmetastasen > 40 mm • Okulares Melanom • Vorbehandlung mit anti-PD-1- oder anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- oder anti-CTLA-4-Antikörpern oder jeglichen anderen Antikörpern oder Wirkstoffen, die T-Zell-Kostimulation oder Checkpoint-Signalwege angreifen • Aktive, bekannte oder vermutete Autoimmunerkrankung. Patienten mit Vitiligo, Typ I Diabetes mellitus, verbleibender autoimmuner Hypothyreose, die nur Hormonersatz benötigen, Psoriasis ohne systemische Behandlung oder Konditionen, bei denen eine Wiederkehr in Abwesenheit eines externen Triggers nicht zu erwarten ist, dürfen eingeschlossen werden. • derzeitige systemische Behandlung mit Kortikosteroiden, außer Prednison in nicht imunsuppressiven Dosen ≤ 10 mg/Tag (oder äquivalent). Vorherige Behandlung nicht-neurologischer Symptome erlaubt, sofern 2 Wochen for Beginn der Studientherapie abgesetzt. Inhalierte oder intranasale Kortikosteroide (mit minimaler systemischer Absorption) dürfen fortgefahren werden, sofern der Patient eine stabile Dosis einnimmt. Nicht-absorbierte intraartikuläre Steroid-Injektionen sind erlaubt. • jegliche Prüfsubstanzen oder andere systemische Wirkstoffe zur Behandlung des Melanoms innerhalb 28 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• HIV-positiv oder ein positiver Test für Hepatitis B und C • andere bösartige Erkrankungen oder bösartige Begleiterkrankungen, außer bei Krankheitsfreiheit seit 3 Jahren • ernste oder instabile bestehende medizinische Kondition oder andre Konditionen, die die Sicherheit, Einstimmung oder Compliance des Patienten beeinträchtigen können • Schwangerschaft oder stillende Frauen • jegliche Lebendimpfung innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und während der Studie. Vor anderen Impfungen innerhalb der 30 Tage vor Studienbeginn und während der Studie wird gewarnt. Für Kohorte 2 zusätzlich festgelegte Kriterien, von denen mind. eine erfüllt sein muss • gescheiterte vorherige lokale Therapie der Hirnmetastasen und/oder • bestehende neurologische Symptome, die in Bezug zu den Hirnmetastasen stehen und/oder • leptomeningeale Erkrankung mit messbaren Hirnmetastasen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Nivolumab (Kohorte 1 & 2):</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen <u>Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3):</u> Nivolumab 1 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen plus Ipilimumab 3 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen, danach Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: • intrakraniale Ansprechrate (Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen in intrakranialen Metastasen unter Nivolumab-Monotherapie und der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab) Sekundäre Endpunkte: • extrakraniale Ansprechrate (Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen in extrakranialen Metastasen unter Nivolumab-Monotherapie und der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab) • Gesamtansprechrate (Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen unter Nivolumab-Monotherapie und der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab) • Gesamt-, intrakraniales und extrakraniales PFS (Zeit bis zum Progress intra-, extrakranialer Metastasen oder insgesamt unter Nivolumab-Monotherapie und der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab) • OS • Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) • gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BN20 Explorative Endpunkte: • generische Lebensqualität gemessen mittels EQ-5D • klinisches Ansprechen nach immune related response criteria (irRC) • Gewebs- und Blut-Biomarker für Ansprechen und Progression • FET-PET des Gehirns nach 6 und 12 Wochen Behandlungsdauer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		OS ist definiert als Zeit zwischen Behandlungsbeginn und Tod jeglicher Ursache. Sofern Patienten noch nicht verstorben sind wird das letzte Datum eingesetzt, zu dem bekannt ist, dass der Patient lebte. Follow-up des OS bis zum Tod des Patienten. PFS ist definiert als Zeit zwischen Baseline-Erhebung und erstem Datum dokumentierter Progression. Patienten mit dem Ereignis Tod durch andere Ursachen als Melanom oder behandlungsbedingte Toxizitäten werden am Tag des Todes zensiert. Patienten ohne Progress oder mit Sekundärtumoren werden am letzten Tag zensiert, an denen Sie untersucht wurden. Patienten werden alle 6 Wochen bis Woche 24 und danach alle 12 Wochen nach einem Progress untersucht bis eine Gesamtprogression oder der Tod auftritt. Tumorassessments nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1) mittels MRT begannen 12 Wochen nach Randomisierung und werden alle 6 Wochen bis Woche 24 und danach alle 12 Wochen durchgeführt bis eine Gesamtprogression oder Tod auftritt. Tumorassessment mittels FET-PET wurde 6 und 12 Wochen nach Randomisierung durchgeführt. Ein Patient hat die Studie abgeschlossen bei Tod während der Studie oder während des Follow-ups oder bei Überleben des Follow-ups über 5 Jahre. Unerwünschte Ereignisse werden während der Behandlung alle 2 Wochen erhoben und bis zu 100 Tage nach Behandlungsende.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit der Änderung vom 23. Mai 2015 wurde die Erhebung der intrakranialen Ansprechrate von Woche 12 an definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	60 Patienten waren zur Randomisierung in die beiden Studienarme vorgesehen. Diese Fallzahl ergab sich aus der Festlegung der alpha-Level für den primären Endpunkt intrakraniales Ansprechen von 0,05. Eine Verbesserung des Ansprechens um mind. 18 % im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe, die mit Temozolomid behandelt wurde [74], ergab eine Power von mind. 80 %. 15 Patienten waren für den nicht randomisierten Studienarm vorgesehen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Diese Fallzahl ergab sich aus der Festlegung der alpha-Level für den primären Endpunkt intrakraniales Ansprechen von 0,05. Eine Verbesserung des Ansprechens um 24,7 % im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe, die mit Temozolomid behandelt wurde [74], ergab eine Power von mind. 80 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die ersten 6 Patienten mit asymptomatischen, nicht lokal vorbehandelten Hirnmetastasen wurden mind. 6 Wochen lang mit Nivolumab behandelt. Das Safety Monitoring Board entschied basierend auf in dieser Zeit aufgetrenen unerwünschten Ereignissen, ob die Studie als sicher und fortführbar einzustufen ist.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Biased Coin Minimisation Methode
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nach erfolgreicher Sicherheits-Phase mit 6 Patienten in Kohorte 1, Randomisierung in die 2 Behandlungsgruppen (Kohorte 1 und Kohorte 3) im Verhältnis 24:30 stratifiziert nach den Studienzentren.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die ersten 6 Patienten mit asymptomatischer, nicht lokal vorbehandelten Hirnmetastasen wurden Kohorte 1 zugeordent. Die Randomisierung der danach rekrutierten Patienten mit nicht lokal vorbehandelten, asymptomatischen Hirnmetastasen wurden zentral, Internet-basiert und verblindet (Studienpersonal, Prüfärzte, Patienten) durch ein unabhängiges Randomisierungsteam den Kohorten 1 und 3 zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale, Internet-basierte Randomisierung duch unabhängiges Randomisierungsteam.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren während der Randomisierung verblindet. Nach erfolgter Zuteilung zu den Kohorten wurden die Patienten entblindet. b)/ c) Prüfärzte und Studienpersonal waren während der Randomisierung verblindet. Nach erfolgter Zuteilung der Patienten zu den Kohorten wurden die Prüfärzte und das Studienpersonal entblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ansprechen und PFS wurden alle 6 Wochen bis Woche 24 und danach alle 12 Wochen erhoben bis ein Gesamtprogress (intra- und extrakranial) oder Tod stattfand. OS wurde von Behandlunsbeginn bis zum Tod des Patienten im Follow-up erhoben. Ansprechen wurde als Inzidenzen und Anteilen pro Kohorte analysiert und mit dem 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson berechnet. Die Time-to-event-Endpunkte (OS, PFS) wurden nach der Kaplan-Meier product limit Methode geschätzt. Der Median und sein 95 %-Konfidenzintervall wurden berechnet. Raten zu festen Zeitpunkten (z.B. OS 6 Monate) wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Es wurde kein formaler Vergleich der Kohorten vorgenommen, da die Studie dafür nicht designed war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen zum PFS anhand des PD-L1-Status mit einem Cut-off von 1 % durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) vom 04.11.2014 bis zum 21.04.2017: Total n = 63 Nivolumab (Kohorte 1) n = 27 Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) n = 36 (Nivolumab nicht randomisiert (Kohorte 2) n = 16) b) mit Datenschnitt 28.08.2017: Total n = 60 Nivolumab (Kohorte 1) n = 25 Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) n = 35 (Nivolumab nicht randomisiert (Kohorte 2) n = 16) c) mit Datenschnitt 28.08.2017: Total n = 60 Nivolumab (Kohorte 1) n = 25 Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) n = 35 (Nivolumab nicht randomisiert (Kohorte 2) n = 16)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten in der Therapieperiode zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28.08.2017: Nivolumab (Kohorte 1) n = 25 Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) n = 35 (Nivolumab nicht randomisiert (Kohorte 2) n = 16) Therapieabbruch wegen UE bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28.08.2017: Nivolumab (Kohorte 1) n = 1 Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) n = 9 (Nivolumab nicht randomisiert (Kohorte 2) n = 1) Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28.08.2017: Nivolumab (Kohorte 1) n = 6 Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) n = 16 (Nivolumab nicht randomisiert (Kohorte 2) n = 1) Todesfälle bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28.08.2017: Nivolumab (Kohorte 1) n = 12 Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) n = 13 (Nivolumab nicht randomisiert (Kohorte 2) n = 13) Studienabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28.08.2017: Nivolumab (Kohorte 1) n = 19 Gründe: • Progress = 6 • Tod = 12 • Rücknahme der Einwilligung = 1 Nivolumab+Ipilimumab (Kohorte 3) n = 19 Gründe: • Progress = 5 • Tod = 13 • Rücknahme der Einwilligung = 1 (Nivolumab nicht randomisiert (Kohorte 2) n = 16) Gründe: • Progress = 2 • Tod = 13

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie 11/2014, Beginn der Studienaufnahme der Patienten 04. November 2014, Ende der Studienaufnahme der Patienten 21. April 2017, Interims-Datenschnitt: 28. August 2017, Finaler Datenschnitt (intrakraniale Ansprechrate): voraussichtlich 11/2018, Studienende: voraussichtlich 12/2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
AJCC = American Joint Committee on Cancer; B-MS = Bristol-Myers Squibb; CD137 = Cluster of differentiation 137; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EORTC QLQ-BN20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module Brain Neoplasms 20; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FET-PET = 18F-Fluorethyltyrosin-Positronen-emissionstomographie; HIV = Humaner Immundefizienz-Virus; i.v. = intravenös; KG = Körpergewicht; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); MRT = Magnetresonanztomographie; PD-L1/PD-L2 = Programmed death-ligand 1/2; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE = unerwünschte Ereignisse		

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

Flow Chart für Studie CA209-170 (aus Long et al. 2018 [23])

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 4-182 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-067

Studie: CA209-067

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interim Clinical Study Report for Study CA209067 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 Report Date: 19-Jun-2015	A
Final Clinical Study Report for Study CA209067 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 Report Date: 14-Dec-2016	B
Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209067 PD-L1 Results Using a Validated IHC Assay 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 Report Date: 18-Jun-2015	C
Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med;31.05.2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1504030	D
Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med;31.05.2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1504030 Supplementary Appendix	E
clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067); Full Text View. 2017. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01844505.	F

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:

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 3 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem PD-L1-Status (positiv (≥ 5 %) vs. negativ (< 5 %)/ nicht quantifizierbar), BRAF-Status (BRAF-V600-mutiert vs. BRAF-V600-wildtyp) und der Metastasierung (M0/ M1a/ M1b vs. M1c). Es wurde die permutierte Blockrandomisierung angewendet.
A, B

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 1:1:1 auf die 3 Behandlungsarme Nivolumab, Ipilimumab und die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab randomisiert.
A, B

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 CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) mittels der permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der der Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb. Diese Entblindung ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant.

A, B

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, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Nivolumab-Arm (Gesamtpopulation: 32,2 % vs. 45,9 %; BRAFwt-Teilpopulation: 27,2 % vs. 40,3 %). Der Großteil der Patienten mit systemischer Folgetherapie aus dem Nivolumab-Arm erhielt als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab (Gesamtpopulation: 60,7 %; BRAFwt-Teilpopulation: 72,4 %). Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wird. Es ist somit von einem gleichen Effekt einer sequenziellen Therapie mit Nivolumab und dann Ipilimumab im Vergleich zur Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab auszugehen und das Gesamtüberleben der Patienten mit der Nivolumab+Ipilimumab-Kombinationstherapie wird nicht ausschließlich mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen, sondern auch mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Sequenztherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. Die Folgetherapie führt zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie und somit eher zu einer Unterschätzung der Effekte der Kombinationstherapie.

A, B, C, D, E, F

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. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab+Ipilimumab-Arm geringer als im Nivolumab-Arm (Gesamtpopulation: 32,2 % vs. 45,9 %; BRAFwt-Teilpopulation: 27,2 % vs. 40,3 %). Der Großteil der Patienten mit systemischer Folgetherapie aus dem Nivolumab-Arm erhielt als Folgetherapie den CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab (Gesamtpopulation: 60,7 %; BRAFwt-Teilpopulation: 72,4 %). Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und daher hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie gewählt wird. Es ist somit von einem gleichen Effekt einer sequenziellen Therapie mit Nivolumab und dann Ipilimumab im Vergleich zur Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab auszugehen und das Gesamtüberleben der Patienten mit der Nivolumab+Ipilimumab-Kombinationstherapie wird nicht ausschließlich mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen, sondern auch mit dem Gesamtüberleben der Patienten mit einer Sequenztherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. Die Folgetherapie führt zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie und somit eher zu einer Unterschätzung der Effekte der Kombinationstherapie.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet (Gesamtpopulation: 76,4 % bzw. 85,8 % und BRAFwt-Teilpopulation: 75,6 % bzw. 87,0 % für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab).

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

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

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet (Gesamtpopulation: 76,4 % bzw. 85,8 % und BRAFwt-Teilpopulation: 75,6 % bzw. 87,0 % für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab).

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet (Gesamtpopulation: 76,4 % bzw. 85,8 % und BRAFwt-Teilpopulation: 75,6 % bzw. 87,0 % für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab).

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

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

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet (Gesamtpopulation: 76,4 % bzw. 85,8 % und BRAFwt-Teilpopulation: 75,6 % bzw. 87,0 % für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab).

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. Weiterhin gab es keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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. In die MMRM-Analyse konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der langen Beobachtungsdauer in CA209-067 und des kontinuierlichen Charakters des Endpunkts wird die MMRM-Analyse als adäquate Auswertung angesehen, da die Analyse alle individuellen Werte der Patienten über die Zeit berücksichtigt. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit

Endpunkt: Jegliches UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %), und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen.

Gesamtpopulation: Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten eines Jeglichen UE liegen mit 0,23 bzw. 0,33 Monaten deutlich unter den mittleren Behandlungszeiten (10,77 bzw. 14,25 Monate jeweils plus 100 Tage Nachbeobachtung). Zudem würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

BRAFwt-Teilpopulation: Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten eines Jeglichen UE liegen mit 0,23 bzw. 0,36 Monaten deutlich unter den mittleren Behandlungszeiten (9,78 bzw. 14,92 Monate jeweils plus 100 Tage Nachbeobachtung). Zudem würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

Jegliches UE können auch Laborwerteänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

A, B, C, D, E, F

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 Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der

progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. Jegliches UE können auch Laborwerteänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Jegliches UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4 nach CTCAE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen.

Gesamtpopulation: Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 liegen mit 2,10 bzw. 13,08 Monaten unter den mittleren Behandlungszeiten (10,77 bzw. 14,25 Monate jeweils plus 100 Tage Nachbeobachtung). Zudem würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

BRAFwt-Teilpopulation: Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten eines Jeglichen UE liegen mit 2,07 bzw. 13,04 Monaten unter den mittleren Behandlungszeiten (9,78 bzw. 14,92 Monate jeweils plus 100 Tage Nachbeobachtung). Zudem würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

UE Grad 3-4 wurden nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben.

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.

A, B, C, D, E, F

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 Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Die potenziell informative Zensierung liegt in einer Größenordnung vor, die keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat. In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE Grad 3-4 nach CTCAE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen.

Gesamtpopulation: Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

BRAFwt-Teilpopulation: Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

A, B, C, D, E, F

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 Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Diese Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jedoch würden durch die 100-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen. In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-067 waren die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der pU hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Nur im Falle einer Schwangerschaft o.ä. kritischen Fällen, die relevant für den weiteren Umgang mit dem Patienten waren, konnte die Behandlungszuweisung eines Patienten entblindet werden. Bei Progression und Absetzen der Studienmedikation wurden der Patient und der Prüfarzt hinsichtlich der Behandlungszuweisung durch das IVRS entblindet, nicht jedoch das zentrale Protokollteam des pU (z.B. Statistiker), das weiterhin verblindet blieb.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellen daher die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen.

Gesamtpopulation: Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung allerdings verzerrt sein. Jedoch würden durch die 30-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen

BRAFwt-Teilpopulation: Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung allerdings verzerrt sein. Jedoch würden durch die 30-Tage-Nachbeobachtung auch die UE erfasst, die unmittelbar mit dem Progress einhergehen

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen.

A, B, C, D, E, F

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 Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Gesamtpopulation: 313/314 (99,7 %) bzw. 313/316 (99,1 %) und BRAFwt-Teilpopulation: 212/213 (99,5 %) bzw. 215/216 (99,5 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse um progressionsbedingte Ereignisse bereinigt dargestellt. Somit ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, die durch die Erfassung der progressionsbedingten Ereignisse bedingt sein könnte, ausgeschlossen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-183 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-038

Studie: CA209-038

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Protocol CA209038 An Exploratory Study of the Biologic Effects of Nivolumab and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced Melanoma (Unresectable or Metastatic). Revised Date: 25.10.2016	A
Statistical Analysis Plan for Melanoma An Exploratory Study of the Biologic Effects of Nivolumab and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced Melanoma (Unresectable or Metastatic); Protocol(s) CA209038; Version # 2.1	B
clinicaltrials.gov. PH1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma (PD-1); Full Text View. 2012. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621490.	C
International Clinical Trials Registry Platform. An Exploratory Study of the Biologic Effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab Treatment in Subjects With Advanced Melanoma (Unresectable or Metastatic). 2013. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

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 die 2 Behandlungsgruppen des Studienteils 3 im Verhältnis 2:1 und in die 2 Behandlungsgruppen des Studienteils 4 im Verhältnis 1:1.
A, B

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 unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) in die beiden Behandlungsarme Nivolumab und die Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab randomisiert. Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, allerdings erfolgte die Randomisierung zentral durch den Sponsor anhand einer individuellen Identifikationsnummer.
A, B

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:

Die Studie CA209-038 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Studienteilnehmer, Ärzte und Studienpersonal waren somit nicht verblindet.
A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-038 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Studienteilnehmer, Ärzte und Studienpersonal waren somit nicht verblindet.
A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Zwar handelt es sich um eine offene Studie, bei der die Studienteilnehmer, Prüfärzte und Studienpersonal nach erfolgter Randomisierung über die Zuteilung der Studienmedikation informiert waren. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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:

Die Studie CA209-038 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Studienteilnehmer, Ärzte und Studienpersonal waren somit nicht verblindet.
A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweis auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B

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.

Da die Studie CA209-038 in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt. Jedoch wird das Verzerrungspotential des Endpunktes OS als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den/die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit

Endpunkt: Jegliches UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-038 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Studienteilnehmer, Ärzte und Studienpersonal waren somit nicht verblindet.

A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Jegliches UE können auch Laborwerteänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.
A, B

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.

Da die Studie CA209-038 in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung dieses Endpunktes auszugehen ist. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Jegliches UE können auch Laborwerteänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Jegliches UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-038 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Studienteilnehmer, Ärzte und Studienpersonal waren somit nicht verblindet.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweis auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

A, B

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.

Da die Studie CA209-038 in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung dieses Endpunktes auszugehen ist. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE Grad 3-4 als hoch eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-038 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Studienteilnehmer, Ärzte und Studienpersonal waren somit nicht verblindet.

A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweis auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

A, B

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.

Da die Studie CA209-038 in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung dieses Endpunktes auszugehen ist. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE als hoch eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CA209-038 wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Studienteilnehmer, Ärzte und Studienpersonal waren somit nicht verblindet.

A, B, C, D

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweis auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B

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.

Da die Studie CA209-038 in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung dieses Endpunktes auszugehen ist. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All-Treated-Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Studienteil 3: 25/26 (96,2 %) bzw. 11/12 (91,7 %); Studienteil 4: 10/11 (90,9 %) bzw. 10/11 (90,9 %); Studienteil 3 und 4 gepoolt: 35/37 (94,6 %) bzw. 21/23 (91,3 %) für Nivolumab+Ipilimumab bzw. Nivolumab). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

Tabelle 4-184 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-170

Studie: CA209-170

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Long et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. The Lancet Oncology; DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6	A
Long et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. The Lancet Oncology; DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6 Supplementary appendix	B
clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases (ABC). 2017. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02374242	C
International Clinical Trials Registry Platform. A Phase II study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases (ABC-Anti-PD1 Brain Collaboration Study). Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=ACTRN12614001315606	D

Australian New Zealand Clinical Trials Registry. A Phase II study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases (ABC-Anti-PD1 Brain Collaboration Study). Available from: https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12614001315606	E
Studienprotokoll der Studie CA209-170 A phase II study of nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases. Version Number: 1.5. Version Date: 30 September 2015	F

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:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral und Internet-gestützt durch ein unabhängiges Randomisierungsteam durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in 2 Behandlungsgruppen im Verhältnis 30:24, stratifiziert nach Zentren. Es wurde die Biased Coin Minimisation Methode angewendet.
A, C, E, F

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden verdeckt im Verhältnis von 30:24 auf die 2 Behandlungsarme Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab-Monotherapie randomisiert.
A, E, F

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 CA209-170 waren die Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung vor und während der Randomisierung verblindet, danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlungszuweisung den beteiligten Personen (Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal) bekannt war.

A, E, F

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-170 waren die Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung vor und während der Randomisierung verblindet, danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlungszuweisung den beteiligten Personen (Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal) bekannt war.

A, E, F

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C, D, E, F

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral, Internet-basiert und mittels der Biased Coin Minimisation Methode durch ein unabhängiges Randomisierungsteam durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie, bei der der Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten erst nach erfolgter Randomisierung, die verblindet erfolgte, über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm informiert wurden. Es liegen keine weiteren Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.
A, B, C, D, E, F

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 CA209-170 waren die Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung vor und während der Randomisierung verblindet, danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlungszuweisung den beteiligten Personen (Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal) bekannt war.
A, E, F

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 Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation gemäß der Randomisierung erhalten hatten.
A, E, F

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Es lag eine Imbalance der Patientencharakteristika zu Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsarmen Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab vor. Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe hatten häufiger > 4 Hirnmetastasen und wiesen einen größeren Summendurchmesser extrakranialer Metastasen auf. Diese Imbalance der Patientencharakteristika zu Studienbeginn scheint das Bild zu Ungunsten der Kombinationstherapie zu verzerren und führt somit eher zu einer Unterschätzung des Effekts der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab.

Da Folgetherapien nach intrakranialer Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. In beiden Behandlungsarmen erhielten alle Patienten mit einem intrakranialen Progress eine Folgetherapie. Allerdings erhielt ein deutlich größerer Anteil der Patienten aus der Nivolumab-Gruppe eine lokale Behandlung der Hirnmetastasen als Teil der Folgetherapie (55,0 % vs. 18,8 %). Eine Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie und somit eine Unterschätzung der Effekte der Kombinationstherapie durch diese Imbalance ist nicht auszuschließen.

A. B, F

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.

Da nach erfolgter Randomisierung die Verblindung des Studienpersonals, der Prüfärzte und der Patienten aufgehoben wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt. Jedoch wird das Verzerrungspotential des Endpunktes OS als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den/die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/36 (97,2 %); Nivolumab-Arm: 25/27 (92,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Gesamtüberlebens der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab in asymptomatischen Patienten ohne vorherige lokale Therapie der Hirnmetastasen) liegen zwei wichtige Unterschied bezüglich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn vor. So weisen Patienten des Nivolumab+Ipilimumab-Arms häufiger > 4 Hirnmetastasen auf (40,0 % vs. 20,0 %) und haben zudem größere Durchmesser extrakranialer Läsionen (Summe der Durchmesser: 90 mm vs. 46 mm). Diese Imbalance zwischen den beiden Behandlungsgruppen kann zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab führen. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie kann demnach unterschätzt werden. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach intrakranialer Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert In beiden Behandlungsarmen erhielten alle Patienten mit einem intrakranialen Progress eine Folgetherapie. Allerdings erhielt ein deutlich größerer Anteil der Patienten aus der Nivolumab-Gruppe eine lokale Behandlung der Hirnmetastasen als Teil der Folgetherapie (55,0 % vs. 18,8 %). Eine Verzerrung zu Ungunsten der Kombinationstherapie und somit eine Unterschätzung der Effekte der Kombinationstherapie durch diese Imbalance ist nicht auszuschließen.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

A, B, C, D, E, F

Endpunkte: Verträglichkeit

Endpunkt: Jegliche NW

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-170 waren die Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung vor und während der Randomisierung verblindet, danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlungszuweisung den beteiligten Personen (Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal) bekannt war.

A, E, F

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 Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation gemäß der Randomisierung erhalten hatten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab: 35/36 (97,2 %); Nivolumab: 25/27 (92,6 %)). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, E, F

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellt zwar die Inzidenzen dar, allerdings ist der Beobachtungszeitraum derzeit noch relativ kurz, sodass von keinem bedeutsamen Einfluss auszugehen ist.

Jegliche NW kann auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

A, B, C, D, E, F

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.

Da nach erfolgter Randomisierung die Verblindung des Studienpersonals, der Prüfärzte und der Patienten aufgehoben wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Jegliche NW kann auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/36 (97,2 %); Nivolumab-Arm: 25/27 (92,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Jegliche NW als hoch eingestuft.

A, B, C, D, E, F

Endpunkt: NW Grad 3-4 CTCAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-170 waren die Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung vor und während der Randomisierung verblindet, danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlungszuweisung den beteiligten Personen (Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal) bekannt war.

A, E, F

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 Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation gemäß der Randomisierung erhalten hatten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab: 35/36 (97,2 %); Nivolumab: 25/27 (92,6 %)). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, E

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellt zwar die Inzidenzen dar, allerdings ist der Beobachtungszeitraum derzeit noch relativ kurz, sodass von keinem bedeutsamen Einfluss auszugehen ist.
A, B, C, D, E, F

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.

Da nach erfolgter Randomisierung die Verblindung des Studienpersonals, der Prüfärzte und der Patienten aufgehoben wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/36 (97,2 %); Nivolumab-Arm: 25/27 (92,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NW Grad 3-4 nach CTCAE als hoch eingestuft.
A, B, C, D, E, F

Endpunkt: Schwerwiegende NW (SNW)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-170 waren die Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung vor und während der Randomisierung verblindet, danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlungszuweisung den beteiligten Personen (Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal) bekannt war.

A, E, F

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 Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation gemäß der Randomisierung erhalten hatten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab: 35/36 (97,2 %); Nivolumab: 25/27 (92,6 %)). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, E, F

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellt zwar die Inzidenzen dar, allerdings ist der Beobachtungszeitraum derzeit noch relativ kurz, sodass von keinem bedeutsamen Einfluss auszugehen ist.

A, B, C, D, E, F

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.

Da nach erfolgter Randomisierung die Verblindung des Studienpersonals, der Prüfärzte und der Patienten aufgehoben wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/36 (97,2 %); Nivolumab-Arm: 25/27 (92,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SNW als hoch eingestuft.

A, B, C, D, E, F

Endpunkt: Therapieabbruch wegen NW

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei CA209-170 waren die Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung vor und während der Randomisierung verblindet, danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlungszuweisung den beteiligten Personen (Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal) bekannt war.

A, E, F

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 Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation gemäß der Randomisierung erhalten hatten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab: 35/36 (97,2 %); Nivolumab: 25/27 (92,6 %)). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B, E, F

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Behandlungsdauer ist im im Nivolumab-Arm länger als im Nivolumab+Ipilimumab-Arm. Daher sind die über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken verzerrt. Die Hauptanalyse stellt zwar die Inzidenzen dar, allerdings ist der Beobachtungszeitraum derzeit noch relativ kurz, sodass von keinem bedeutsamen Einfluss auszugehen ist.
A, B, C, D, E, F

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.

Da nach erfolgter Randomisierung die Verblindung des Studienpersonals, der Prüfärzte und der Patienten aufgehoben wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. In dieser All-Treated-Population sind fast alle randomisierten Patienten enthalten (Nivolumab+Ipilimumab-Arm: 35/36 (97,2 %); Nivolumab-Arm: 25/27 (92,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Therapieabbruch wegen NW als hoch eingestuft.

A, B, C, D, E, F

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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

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:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen für Endpunkte Verträglichkeit

Studie CA209-067

Zusatzanalysen 4 bis 6

Der Vollständigkeit halber werden im Folgenden die Inzidenzen für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) und Therapieabbrüche wegen UE (alle Inzidenzen ohne Schwellenwert) auf Ebene der Preferred Terms (PT) dargestellt.

Fragestellung D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei BRAF-V600-mutierten Tumoren – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib

Zusatzanalyse 4

Tabelle 4-185: Zusatzanalyse 4: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	312 (99,7)	226 (72,2)	17 (5,4)	312 (99,7)	165 (52,7)	5 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	255 (81,5)	35 (11,2)	3 (1,0)	237 (75,7)	17 (5,4)	1 (0,3)
Ermüdung	163 (52,1)	20 (6,4)	0 (0,0)	153 (48,9)	4 (1,3)	0 (0,0)
Fieber	124 (39,6)	5 (1,6)	0 (0,0)	51 (16,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Asthenie	47 (15,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	47 (15,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Ödem peripher	35 (11,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	33 (10,5)	1 (0,3)	0 (0,0)
Schüttelfrost	32 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippeähnliche Erkrankung	27 (8,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	29 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz	24 (7,7)	6 (1,9)	0 (0,0)	18 (5,8)	2 (0,6)	0 (0,0)
Brustkorbschmerz	13 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (7,7)	2 (0,6)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	253 (80,8)	75 (24,0)	0 (0,0)	234 (74,8)	40 (12,8)	2 (0,6)
Diarrhoe	169 (54,0)	34 (10,9)	0 (0,0)	115 (36,7)	16 (5,1)	0 (0,0)
Übelkeit	137 (43,8)	12 (3,8)	0 (0,0)	96 (30,7)	2 (0,6)	0 (0,0)
Erbrechen	97 (31,0)	11 (3,5)	0 (0,0)	63 (20,1)	3 (1,0)	0 (0,0)
Obstipation	61 (19,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	67 (21,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	57 (18,2)	5 (1,6)	0 (0,0)	54 (17,3)	3 (1,0)	0 (0,0)
Kolitis	41 (13,1)	26 (8,3)	0 (0,0)	8 (2,6)	3 (1,0)	0 (0,0)
Mundtrockenheit	32 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	23 (7,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	21 (6,7)	2 (0,6)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	13 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	11 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	231 (73,8)	23 (7,3)	0 (0,0)	207 (66,1)	10 (3,2)	0 (0,0)
Pruritus	122 (39,0)	6 (1,9)	0 (0,0)	85 (27,2)	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	104 (33,2)	10 (3,2)	0 (0,0)	94 (30,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	43 (13,7)	6 (1,9)	0 (0,0)	19 (6,1)	2 (0,6)	0 (0,0)
Vitiligo	29 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (10,2)	1 (0,3)	0 (0,0)
Trockene Haut	28 (8,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	24 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperhidrosis	22 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erythem	14 (4,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	23 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	173 (55,3)	94 (30,0)	0 (0,0)	102 (32,6)	31 (9,9)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	66 (21,1)	29 (9,3)	0 (0,0)	24 (7,7)	5 (1,6)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	58 (18,5)	21 (6,7)	0 (0,0)	23 (7,3)	5 (1,6)	0 (0,0)
Lipase erhöht	50 (16,0)	39 (12,5)	0 (0,0)	30 (9,6)	17 (5,4)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	39 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Amylase erhöht	31 (9,9)	10 (3,2)	0 (0,0)	21 (6,7)	7 (2,2)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	22 (7,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	7 (2,2)	1 (0,3)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18 (5,8)	3 (1,0)	0 (0,0)	14 (4,5)	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	165 (52,7)	28 (8,9)	4 (1,3)	155 (49,5)	16 (5,1)	1 (0,3)
Husten	78 (24,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	88 (28,1)	2 (0,6)	0 (0,0)
Dyspnoe	71 (22,7)	8 (2,6)	0 (0,0)	44 (14,1)	4 (1,3)	0 (0,0)
Pneumonitis	22 (7,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	7 (2,2)	2 (0,6)	0 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx	20 (6,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	18 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenverstopfung	15 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Belastungsdyspnoe	8 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	155 (49,5)	32 (10,2)	1 (0,3)	160 (51,1)	13 (4,2)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	32 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (12,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	26 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	23 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	19 (6,1)	2 (0,6)	0 (0,0)	12 (3,8)	1 (0,3)	0 (0,0)
Influenzainfektion	17 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivitis	16 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	151 (48,2)	34 (10,9)	0 (0,0)	109 (34,8)	13 (4,2)	0 (0,0)
Appetit vermindert	92 (29,4)	6 (1,9)	0 (0,0)	70 (22,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalämie	34 (10,9)	6 (1,9)	0 (0,0)	9 (2,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Dehydratation	25 (8,0)	9 (2,9)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponaträmie	23 (7,3)	10 (3,2)	0 (0,0)	5 (1,6)	3 (1,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	18 (5,8)	9 (2,9)	0 (0,0)	10 (3,2)	2 (0,6)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	150 (47,9)	20 (6,4)	0 (0,0)	176 (56,2)	23 (7,3)	0 (0,0)
Arthralgie	71 (22,7)	2 (0,6)	0 (0,0)	69 (20,0)	3 (1,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	39 (12,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	54 (17,3)	6 (1,9)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Myalgie	34 (10,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	31 (9,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	33 (10,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	45 (14,4)	4 (1,3)	0 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22 (7,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	28 (8,9)	3 (1,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	18 (5,8)	1 (0,3)	0 (0,0)	11 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	17 (5,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	13 (4,2)	1 (0,3)	0 (0,0)
Muskelspasmen	13 (4,2)	2 (0,6)	0 (0,0)	19 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leistenschmerzen	5 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,1)	2 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	149 (47,6)	23 (7,3)	1 (0,3)	148 (47,3)	12 (3,8)	0 (0,0)
Kopfschmerz	80 (25,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	71 (22,7)	1 (0,3)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	39 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (8,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschmacksstörung	21 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parästhesie	16 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (6,7)	1 (0,3)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	110 (35,1)	20 (6,4)	0 (0,0)	63 (20,1)	4 (1,3)	0 (0,0)
Hypothyreose	61 (19,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	35 (11,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	35 (11,2)	3 (1,0)	0 (0,0)	18 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophysitis	23 (7,3)	6 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	85 (27,2)	8 (2,6)	0 (0,0)	69 (22,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	46 (14,7)	2 (0,6)	0 (0,0)	42 (13,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
Angst	22 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Depression	18 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	16 (5,1)	4 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Auges	67 (21,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	69 (22,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	16 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66 (21,1)	10 (3,2)	0 (0,0)	56 (17,9)	12 (3,8)	0 (0,0)
Anämie	35 (11,2)	4 (1,3)	0 (0,0)	32 (10,2)	7 (2,2)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	66 (21,1)	13 (4,2)	0 (0,0)	67 (21,4)	19 (6,1)	0 (0,0)
Hypertonie	23 (7,3)	7 (2,2)	0 (0,0)	32 (10,2)	16 (5,1)	0 (0,0)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Herzerkrankungen	42 (13,4)	8 (2,6)	0 (0,0)	28 (8,9)	3 (1,0)	0 (0,0)
Tachykardie	16 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	44 (14,1)	13 (4,2)	8 (2,6)	79 (25,2)	37 (11,8)	2 (0,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	18 (5,8)	5 (1,6)	8 (2,6)	29 (9,3)	21 (6,7)	2 (0,6)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 5

Tabelle 4-186: Zusatzanalyse 5: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	226 (72,2)	167 (53,4)	17 (5,4)	137 (43,8)	108 (34,5)	5 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	85 (27,2)	63 (20,1)	0 (0,0)	33 (10,5)	23 (7,3)	2 (0,6)
Diarrhoe	33 (10,5)	19 (6,1)	0 (0,0)	6 (1,9)	5 (1,6)	0 (0,0)
Kolitis	31 (9,9)	23 (7,3)	0 (0,0)	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Erbrechen	10 (3,2)	7 (2,2)	0 (0,0)	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Übelkeit	9 (2,9)	7 (2,2)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	5 (1,6)	3 (1,0)	0 (0,0)	4 (1,3)	2 (0,6)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47 (15,0)	17 (5,4)	3 (1,0)	14 (4,5)	8 (2,6)	1 (0,3)
Fieber	26 (8,3)	4 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	8 (2,6)	5 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Ermüdung	5 (1,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Schmerz	4 (1,3)	4 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	29 (9,3)	19 (6,1)	0 (0,0)	6 (1,9)	4 (1,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	8 (2,6)	5 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	7 (2,2)	6 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	6 (1,9)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (9,3)	23 (7,3)	1 (0,3)	12 (3,8)	10 (3,2)	0 (0,0)
Pneumonie	6 (1,9)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28 (8,9)	17 (5,4)	4 (1,3)	14 (4,5)	11 (3,5)	1 (0,3)
Lungenembolie	8 (2,6)	6 (1,9)	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Pneumonitis	6 (1,9)	3 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Dyspnoe	5 (1,6)	4 (1,3)	0 (0,0)	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	27 (8,6)	11 (3,5)	8 (2,6)	50 (16,0)	35 (11,2)	2 (0,6)
Progression eines malignen Neoplasmas	16 (5,1)	5 (1,6)	8 (2,6)	26 (8,3)	20 (6,4)	2 (0,6)
Basalzellkarzinom	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	7 (2,2)	2 (0,6)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (2,9)	3 (1,0)	0 (0,0)
Bösartiges Melanom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,3)	4 (1,3)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (6,4)	20 (6,4)	0 (0,0)	4 (1,3)	4 (1,3)	0 (0,0)
Autoimmune Hepatitis	6 (1,9)	6 (1,9)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Lebertoxizität	5 (1,6)	5 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	4 (1,3)	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (6,1)	17 (5,4)	0 (0,0)	4 (1,3)	4 (1,3)	0 (0,0)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Dehydratation	8 (2,6)	7 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	5 (1,6)	4 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	17 (5,4)	15 (4,8)	0 (0,0)	4 (1,3)	3 (1,0)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	8 (2,6)	8 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (5,4)	10 (3,2)	0 (0,0)	4 (1,3)	3 (1,0)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	7 (2,2)	6 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	10 (3,2)	6 (1,9)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	4 (1,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (2,9)	5 (1,6)	0 (0,0)	6 (1,9)	5 (1,6)	0 (0,0)
Anämie	3 (1,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	4 (1,3)	3 (1,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 6

Tabelle 4-187: Zusatzanalyse 6: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	150 (47,9)	111 (35,5)	5 (1,6)	59 (18,8)	39 (12,5)	2 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55 (17,6)	44 (14,1)	0 (0,0)	15 (4,8)	10 (3,2)	1 (0,3)
Kolitis	30 (9,6)	23 (7,3)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Diarrhoe	25 (8,0)	20 (6,4)	0 (0,0)	7 (2,2)	4 (1,3)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Autoimmune Kolitis	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis hämorrhagisch	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinalblutung	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ileus paralytisch	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dünndarmobstruktion	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunpankreatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Enteritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Magenblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)
Pankreatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	31 (9,9)	28 (8,9)	0 (0,0)	5 (1,6)	5 (1,6)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (4,8)	14 (4,5)	0 (0,0)	3 (1,0)	3 (1,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (4,5)	12 (3,8)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	7 (2,2)	6 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	4 (1,3)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amylase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (5,1)	8 (2,6)	3 (1,0)	5 (1,6)	3 (1,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	6 (1,9)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Dyspnoe	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Lungenembolie	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)
Dysphonie	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Emphysem	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenfibrose	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypoxie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Lungenerkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (3,8)	8 (2,6)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
Lebertoxizität	6 (1,9)	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmune Hepatitis	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperbilirubinämie	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,2)	4 (1,3)	1 (0,3)	4 (1,3)	3 (1,0)	0 (0,0)
Ermüdung	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Fieber	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plötzlicher Herztod	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Endokrine Erkrankungen	8 (2,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyroidismus	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyroiditis	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (2,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	5 (1,6)	2 (0,6)	0 (0,0)
Arthralgie	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myositis	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthritis	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Spondyloarthropathie	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmune Arthritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Polymyositis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Psoriasis arthropathica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Sklerodermie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2,6)	7 (2,2)	0 (0,0)	7 (2,2)	4 (1,3)	0 (0,0)
Ataxie	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetisches Koma	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Guillain-Barre Syndrom	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hemiparese	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuritis	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paraparese	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenmarkskompression	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Ventrikeleinblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankung des Nervensystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere motorische Neuropathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Lähmung des VI. Hirnnervs	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (2,2)	4 (1,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zellulitis	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clostridium difficile-Kolitis	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enzephalitis	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Retinitis	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (2,2)	3 (1,0)	1 (0,3)	13 (4,2)	8 (2,6)	1 (0,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	10 (3,2)	7 (2,2)	1 (0,3)
Hirnhautmetastasen	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prostatakrebsrezidiv	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom der Zunge	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorobstruktion	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorschmerzen	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Intrakranielle Tumorblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Metastase	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,9)	4 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmune Nephritis	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nephropathie toxisch	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prärenales Versagen	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenversagen	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (1,6)	4 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	3 (1,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis bullös	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nächtliche Schweißausbrüche	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis exfoliativa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,3)	3 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gicht	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalämie	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appetit vermindert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exophthalmus	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tränensekretion verstärkt	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	3 (1,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 313** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Herzerkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorhofflattern	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Humerusfraktur	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Fragestellung D2: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab

Zusatzanalyse 4

Tabelle 4-188: Zusatzanalyse 4: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	211 (99,5)	152 (71,7)	12 (5,7)	214 (99,5)	120 (55,8)	4 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	170 (80,2)	26 (12,3)	3 (1,4)	164 (76,3)	12 (5,6)	1 (0,5)
Ermüdung	107 (50,5)	14 (6,6)	0 (0,0)	102 (47,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Fieber	76 (35,8)	2 (0,9)	0 (0,0)	35 (16,3)	1 (0,5)	0 (0,0)
Asthenie	32 (15,1)	3 (1,4)	0 (0,0)	36 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ödem peripher	27 (12,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (12,6)	1 (0,5)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Schüttelfrost	22 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippeähnliche Erkrankung	20 (9,4)	1 (0,5)	0 (0,0)	19 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz	15 (7,1)	5 (2,4)	0 (0,0)	9 (4,2)	1 (0,5)	0 (0,0)
Brustkorbschmerz	6 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (8,8)	2 (0,9)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	166 (78,3)	46 (21,7)	0 (0,0)	163 (75,8)	31 (14,4)	2 (0,9)
Diarrhoe	109 (51,4)	19 (9,0)	0 (0,0)	78 (36,3)	13 (6,0)	0 (0,0)
Übelkeit	89 (42,0)	9 (4,2)	0 (0,0)	67 (31,2)	2 (0,9)	0 (0,0)
Erbrechen	65 (30,7)	8 (3,8)	0 (0,0)	47 (21,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Obstipation	46 (21,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	44 (20,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	34 (16,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	34 (15,8)	2 (0,9)	0 (0,0)
Kolitis	27 (12,7)	18 (8,5)	0 (0,0)	5 (2,3)	2 (0,9)	0 (0,0)
Mundtrockenheit	20 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	16 (7,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	18 (8,4)	2 (0,9)	0 (0,0)
Stomatitis	12 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	8 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	7 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	150 (70,8)	16 (7,5)	0 (0,0)	142 (66,0)	4 (1,9)	0 (0,0)
Pruritus	78 (36,8)	4 (1,9)	0 (0,0)	63 (29,3)	1 (0,5)	0 (0,0)
Ausschlag	69 (32,5)	7 (3,3)	0 (0,0)	68 (31,6)	1 (0,5)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	25 (11,8)	3 (1,4)	0 (0,0)	15 (7,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Trockene Haut	19 (9,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	19 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitiligo	16 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperhidrosis	12 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erythem	10 (4,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	15 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	7 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktinische Keratose	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Untersuchungen	114 (53,8)	70 (33,0)	0 (0,0)	66 (30,7)	24 (11,2)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	44 (20,8)	21 (9,9)	0 (0,0)	16 (7,4)	4 (1,9)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	42 (19,8)	17 (8,0)	0 (0,0)	15 (7,0)	4 (1,9)	0 (0,0)
Lipase erhöht	36 (17,0)	29 (13,7)	0 (0,0)	21 (9,8)	14 (6,5)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	27 (12,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amylase erhöht	23 (10,8)	8 (3,8)	0 (0,0)	14 (6,5)	6 (2,8)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	14 (6,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	6 (2,8)	1 (0,5)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (6,6)	4 (1,9)	0 (0,0)	5 (2,3)	3 (1,4)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (5,7)	3 (1,4)	0 (0,0)	9 (4,2)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	108 (50,9)	20 (9,4)	2 (0,9)	109 (50,7)	11 (5,1)	0 (0,0)
Husten	51 (24,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	66 (30,7)	1 (0,5)	0 (0,0)
Dyspnoe	46 (21,7)	6 (2,8)	0 (0,0)	30 (14,0)	3 (1,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	15 (7,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	5 (2,3)	1 (0,5)	0 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx	11 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (6,0)	0	0 (0,0)
Nasenverstopfung	9 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (7,4)	0	0 (0,0)
Belastungsdyspnoe	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (5,6)	0	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105 (49,5)	25 (11,8)	1 (0,5)	107 (49,8)	7 (3,3)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	19 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	15 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	15 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	12 (5,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	7 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	100 (47,2)	23 (10,8)	0 (0,0)	77 (35,8)	9 (4,2)	0 (0,0)
Appetit vermindert	63 (29,7)	3 (1,4)	0 (0,0)	50 (23,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalämie	23 (10,8)	5 (2,4)	0 (0,0)	9 (4,2)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hyponaträmie	19 (9,0)	8 (3,8)	0 (0,0)	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)
Dehydratation	18 (8,5)	5 (2,4)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	12 (5,7)	6 (2,8)	0 (0,0)	6 (2,8)	2 (0,9)	0 (0,0)
Hypoalbuminämie	12 (5,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	5 (2,3)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hypocalciämie	11 (5,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,9)	0	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	102 (48,1)	13 (6,1)	0 (0,0)	124 (57,7)	14 (6,5)	0 (0,0)
Arthralgie	50 (23,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	48 (22,3)	3 (1,4)	0 (0,0)
Myalgie	25 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (11,2)	0	0 (0,0)
Rückenschmerzen	24 (11,3)	2 (0,9)	0 (0,0)	36 (16,7)	4 (1,9)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	19 (9,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	31 (14,4)	4 (1,9)	0 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	16 (7,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	14 (6,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	13 (6,1)	1 (0,5)	0 (0,0)	9 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	11 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	8 (3,8)	1 (0,5)	0 (0,0)	15 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems der Brust	7 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	94 (44,3)	13 (6,1)	1 (0,5)	103 (47,9)	10 (4,7)	0 (0,0)
Kopfschmerz	47 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	46 (21,4)	1 (0,5)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	25 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lethargie	12 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschmacksstörung	11 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parästhesie	10 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (7,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	72 (34,0)	15 (7,1)	0 (0,0)	38 (17,7)	4 (1,9)	0 (0,0)
Hypothyreose	40 (18,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	20 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	21 (9,9)	3 (1,4)	0 (0,0)	9 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Hypophysitis	16 (7,5)	5 (2,4)	0 (0,0)	3 (1,4)	1 (0,5)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	11 (5,2)	4 (1,9)	0 (0,0)	5 (2,3)	2 (0,9)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	54 (25,5)	7 (3,3)	0 (0,0)	50 (23,3)	2 (0,9)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	29 (13,7)	2 (0,9)	0 (0,0)	29 (13,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Angst	15 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Depression	11 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	51 (24,1)	11 (5,2)	0 (0,0)	45 (20,9)	9 (4,2)	0 (0,0)
Hypertonie	16 (7,5)	6 (2,8)	0 (0,0)	17 (7,9)	6 (2,8)	0 (0,0)
Verletzungen, Intoxikationen und Komplikationen der Anwendung	46 (21,7)	4 (1,9)	0 (0,0)	45 (20,9)	7 (3,3)	0 (0,0)
Sturz	11 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (18,9)	5 (2,4)	0 (0,0)	45 (20,9)	10 (4,7)	0 (0,0)
Anämie	24 (11,3)	4 (1,9)	0 (0,0)	27 (12,6)	7 (3,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	31 (14,6)	7 (3,3)	0 (0,0)	21 (9,8)	1 (0,5)	0 (0,0)
Tachykardie	12 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	30 (14,2)	9 (4,2)	5 (2,4)	60 (27,9)	29 (13,5)	1 (0,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	12 (5,7)	3 (1,4)	5 (2,4)	21 (9,8)	16 (7,4)	1 (0,5)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (5,6)	4 (1,9)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 5

Tabelle 4-189: Zusatzanalyse 5: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	155 (73,1)	114 (53,8)	12 (5,7)	96 (44,7)	75 (34,9)	4 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57 (26,9)	39 (18,4)	0 (0,0)	24 (11,2)	15 (7,0)	2 (0,9)
Kolitis	23 (10,8)	17 (8,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)
Diarrhoe	22 (10,4)	10 (4,7)	0 (0,0)	5 (2,3)	4 (1,9)	0 (0,0)
Erbrechen	7 (3,3)	4 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)
Übelkeit	6 (2,8)	5 (2,4)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	4 (1,9)	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (14,6)	12 (5,7)	3 (1,4)	11 (5,1)	7 (3,3)	1 (0,5)
Fieber	13 (6,1)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	7 (3,3)	4 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)
Ermüdung	3 (1,4)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Schmerz	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Brustschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (10,4)	18 (8,5)	1 (0,5)	6 (2,8)	5 (2,3)	0 (0,0)
Pneumonie	4 (1,9)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sepsis	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	21 (9,9)	14 (6,6)	0 (0,0)	5 (2,3)	4 (1,9)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	6 (2,8)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophysitis	6 (2,8)	4 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	4 (1,9)	4 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (9,4)	13 (6,1)	2 (0,9)	7 (3,3)	7 (3,3)	0 (0,0)
Lungenembolie	6 (2,8)	5 (2,4)	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Dyspnoe	4 (1,9)	3 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Pneumonitis	3 (1,4)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (8,5)	7 (3,3)	5 (2,4)	40 (18,6)	28 (13,0)	1 (0,5)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (4,7)	3 (1,4)	5 (2,4)	20 (9,3)	16 (7,4)	1 (0,5)
Basalzellkarzinom	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,8)	2 (0,9)	0 (0,0)
Bösartiges Melanom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (4,2)	3 (1,4)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (8,0)	17 (8,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Autoimmune Hepatitis	5 (2,4)	5 (2,4)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Hepatitis	4 (1,9)	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebertoxizität	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (6,1)	11 (5,2)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Dehydratation	5 (2,4)	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	4 (1,9)	3 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,1)	8 (3,8)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	5 (2,4)	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	11 (5,2)	9 (4,2)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	6 (2,8)	6 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (3,3)	3 (1,4)	0 (0,0)	4 (1,9)	4 (1,9)	0 (0,0)
Anämie	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	7 (3,3)	5 (2,4)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	7 (3,3)	5 (2,4)	0 (0,0)	4 (1,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Hypotension	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.						

Zusatzanalyse 6

Tabelle 4-190: Zusatzanalyse 6: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-067 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	99 (46,7)	70 (33,0)	4 (1,9)	39 (18,1)	28 (13,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (16,0)	26 (12,3)	0 (0,0)	10 (4,7)	7 (3,3)	1 (0,5)
Kolitis	21 (9,9)	17 (8,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Diarrhoe	12 (5,7)	10 (4,7)	0 (0,0)	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)
Autoimmune Kolitis	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinalblutung	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunpankreatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Gastritis hämorrhagisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)0	1 (0,5)
Pankreatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Dünndarmobstruktion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Untersuchungen	21 (9,9)	19 (9,0)	0 (0,0)	4 (1,9)	4 (1,9)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (4,2)	9 (4,2)	0 (0,0)	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (4,2)	9 (4,2)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	5 (2,4)	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amylase erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,2)	5 (2,4)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	4 (1,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphonie	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Emphysem	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenfibrose	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (3,8)	4 (1,9)	1 (0,5)	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Ermüdung	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)
Fieber	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plötzlicher Herztod	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (2,8)	5 (2,4)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)
Lebertoxizität	3 (1,4)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hyperbilirubinämie	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (2,8)	5 (2,4)	0 (0,0)	6 (2,8)	3 (1,4)	0 (0,0)
Diabetisches Koma	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hemiparese	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paraparese	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenmarkskompression	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ventrikeleinblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankung des Nervensystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lähmung des VI. Hirnnervs	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,4)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zellulitis	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Retinitis	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (2,4)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)
Arthralgie	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Spondyloarthropathie	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Autoimmune Arthritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Polymyositis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (2,4)	2 (0,9)	1 (0,5)	9 (4,2)	7 (3,3)	0 (0,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	7 (3,3)	6 (2,8)	0 (0,0)
Hirnhautmetastasen	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prostatakrebsrezidiv	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom der Zunge	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Intrakranielle Tumorblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (2,4)	4 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmune Nephritis	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prärenales Versagen	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenversagen	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	3 (1,4)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Thyroiditis	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unangemessene antidiuretische Hormonsekretion	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hypophysitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis bullös	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 212** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 215** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Augenerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exophthalmus	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Humerusfraktur	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Studie CA209-038

Zusatzanalysen 1 bis 3

Der Vollständigkeit halber werden im Folgenden die Inzidenzen für häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm), SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) und Therapieabbrüche wegen UE (alle Inzidenzen ohne Schwellenwert) auf Ebene der Preferred Terms (PT) dargestellt.

Fragestellung D: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab oder – nur bei BRAF-V600-mutierten Tumoren – Vemurafenib+Cobimetinib oder Dabrafenib+Trametinib

Zusatzanalyse 1

Tabelle 4-191: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	25 (100,0)	19 (76,0)	1 (4,0)	11 (100,0)	1 (9,1)	1 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	21 (84,0)	4 (16,0)	0 (0,0)	6 (54,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermüdung	13 (52,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (45,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	8 (32,0)	4 (16,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ödem peripher	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippeähnliche Erkrankung	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokales Ödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (72,0)	5 (20,0)	0 (0,0)	6 (54,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	12 (48,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	9 (36,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	9 (36,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mundtrockenheit	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Gastritis	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (64,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	5 (45,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	8 (32,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	6 (24,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag pruriginös	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene Haut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag erythematodes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag papulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitiligo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	13 (52,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	1 (9,1)	0 (0,0)
Arthralgie	5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (52,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenverstopfung	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Embolie	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenausfluss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (48,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerz	8 (32,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Untersuchungen	11 (44,0)	7 (28,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (20,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (16,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	3 (12,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amylase erhöht	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Transaminase erhöht	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	10 (40,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophysitis	3 (12,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (40,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivitis	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzündung des Zellgewebes	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (32,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appetit vermindert	4 (16,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dehydratation	3 (12,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypomagnesiämie	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Erkrankungen des Auges	6 (24,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenschmerz	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (20,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	4 (16,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (16,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)
Tumorschmerz	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	4 (16,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotonie	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	3 (12,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palpitationen	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensitivität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der reproduktiven Organe und der Brust	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutungen des Samenstrangs	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hirntumorchirurgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.						

Tabelle 4-192: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	10 (100,0)	8 (80,0)	1 (10,0)	10 (100,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	8 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (80,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Ermüdung	6 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	5 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippeähnliche Erkrankung	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ödem peripher	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Schwellung	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Temperatur-unverträglichkeit	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Hernienschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht-kardialer Brustschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (90,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	4 (40,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Übelkeit	7 (70,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	6 (60,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Beschwerden	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmune Kolitis	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Nekrose	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Pruritus ani	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stomatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (70,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	7 (70,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypopigmentation der Haut	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktinische Keratose	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alopezie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis akneiform	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis exfoliativ	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene Haut	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Livedo reticularis	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag papulös	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schorf	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nummuläres Ekzem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lichenoide Keratose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Ausschlag makulo-papulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	6 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthralgie	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulaturschmerz	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthritis	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerz	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerz	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerz	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bewegungsfähigkeit eines Gelenkes verringert	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kieferschmerz	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspastik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mund- und Rachen-schmerz	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten mit Auswurf	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchiale Verstopfung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (70,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	7 (70,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
Kopfschmerz	5 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aphasie	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungleichgewicht des vegetativen Nerven-systems	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaganfall	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Dysarthrie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nystagmus	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Präsynkopen	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Restless-legs-Syndrom	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Aufmerksamkeitsstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (40,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Geschmacksstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hemiparese	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Parästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	4 (40,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	3 (30,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amylase erhöht	2 (20,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht erhöht	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cortisol erhöht	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberenzyme erhöht	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
International Normalized Ratio erhöht	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Positiver Norovirus-Test	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Blutplättchenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	6 (60,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	4 (40,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (70,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivitis	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Influenza	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag pustulär	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (50,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Appetit vermindert	4 (40,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dehydratation	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperurikämie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponatriämie	1 (10,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Hyperkalziämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoalbuminämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoglykämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypomagnesiämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Erkrankungen des Auges	3 (30,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	5 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockenes Auge	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankung	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uveitis	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehbehinderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Anämie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Autoimmune hämolytische Anämie	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämolytische Anämie	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Immunthrombozyto-penische Purpura	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gehörs	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwerhörigkeit	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Embolie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hitzewallungen	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlafstörung	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angst	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Herzerkrankungen	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensitivität	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arzneimittelallergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und des Harntrakts	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pollakisurie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der reproduktiven Organe und der Brust	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustwarzenschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen der Behandlung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-193: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 und 4 gepoolt

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	35 (100,0)	27 (77,1)	2 (5,7)	21 (100,0)	6 (28,6)	2 (9,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	29 (82,9)	4 (11,4)	0 (0,0)	14 (66,7)	1 (4,8)	0 (0,0)
Ermüdung	19 (54,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (52,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	13 (37,1)	4 (11,4)	0 (0,0)	6 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ödem peripher	7 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippeähnliche Erkrankung	6 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (19,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerz	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	1 (4,8)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (77,1)	6 (17,1)	1 (2,9)	10 (47,6)	1 (4,8)	0 (0,0)
Übelkeit	19 (54,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	6 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	15 (42,9)	2 (5,7)	0 (0,0)	5 (23,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	12 (34,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	5 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Beschwerden	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (19,0)	1 (4,8)	0 (0,0)
Dyspepsie	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockener Mund	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	23 (65,7)	5 (14,3)	0 (0,0)	12 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	11 (31,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (23,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	7 (20,0)	4 (11,4)	0 (0,0)	4 (19,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag pruriginös	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypopigmentation der Haut	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis akneiform	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene Haut	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	19 (54,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (33,3)	1 (4,8)	0 (0,0)
Arthralgie	8 (22,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)	1 (4,8)	0 (0,0)
Arthritis	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerz	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerz	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulaturschmerz	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kieferschmerz	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (54,3)	4 (11,4)	0 (0,0)	10 (47,6)	1 (4,8)	1 (4,8)
Kopfschmerz	13 (37,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (23,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungleichgewicht des vegetativen Nerven-systems	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Präsynkopen	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (19,0)	1 (4,8)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (48,6)	5 (14,3)	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivitis	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Infektion der oberen Atemwege	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	17 (48,6)	11 (31,4)	0 (0,0)	6 (28,6)	1 (4,8)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (17,1)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	6 (17,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	6 (17,1)	6 (17,1)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Amylase erhöht	4 (11,4)	3 (8,6)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Transaminasen erhöht	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht erhöht	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (48,6)	2 (5,7)	0 (0,0)	9 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	7 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	6 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (19,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenverstopfung	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mund- und Rachenschmerz	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten mit Auswurf	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Embolie	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	16 (45,7)	3 (8,6)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	8 (22,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	6 (17,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	6 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Hypophysitis	3 (8,6)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (37,1)	5 (14,3)	0 (0,0)	7 (33,3)	1 (4,8)	0 (0,0)
Appetit vermindert	8 (22,9)	2 (5,7)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dehydratation	4 (11,4)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypomagnesiämie	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponatriämie	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Hypoglykämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Auges	9 (25,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	5 (23,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockenes Auge	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenschmerz	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (20,0)	2 (5,7)	0 (0,0)	2 (9,5)	1 (4,8)	0 (0,0)
Anämie	6 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	1 (4,8)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	6 (17,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotonie	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	5 (14,3)	3 (8,6)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	3 (8,6)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	4 (11,4)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palpitationen	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (11,4)	1 (2,9)	1 (2,9)	3 (14,3)	0 (0,0)	1 (4,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (9,5)	0 (0,0)	1 (4,8)
Tumorschmerz	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gehörs	3 (8,6)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwerhörigkeit	3 (8,6)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und des Harntrakts	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensitivität	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 2

Tabelle 4-194: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	13 (52,0)	11 (44,0)	1 (4,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (16,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	4 (16,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (20,0)	5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (12,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumothorax	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Embolie	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (9,1)
Herzerkrankungen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinfarkt	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningitis	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen der Behandlung	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fraktur der unteren Gliedmaßen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Dehydratation	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenerkrankung	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotonie	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hirnmetastasenchirurgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-195: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	6 (60,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	1 (10,0)
Endokrine Erkrankungen	2 (20,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyreoditis	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Autoimmune hämolytische Anämie	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Immunthrombozyto-penische Purpura	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Autoimmune Kolitis	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Nekrose	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensitivität	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
Aphasie	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nystagmus	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Hemiparese	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Parästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Niere und des Harntrakts	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis (1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.						

Tabelle 4-196: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 und 4 gepoolt

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	19 (54,3)	16 (45,7)	2 (5,7)	6 (28,6)	2 (9,5)	2 (9,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (17,1)	5 (14,3)	1 (2,9)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Kolitis	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Autoimmune Kolitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Nekrose	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (14,3)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	4 (11,4)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	3 (8,6)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Nebenniereninsuffizienz	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyreodismus	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	3 (8,6)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (8,6)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumothorax	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Embolie	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Autoimmune hämolytische Anämie	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Immunthrombozytopenische Purpura	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinfarkt	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensitivität	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen der Behandlung	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Fraktur der unteren Gliedmaßen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dehydratation	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenerkrankung	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (9,5)	1 (4,8)	1 (4,8)
Aphasie	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nystagmus	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Hemiparese	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Parästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	0 (0,0)
Krampfanfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
Erkrankungen der Niere und des Harntrakts	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotonie	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hirnmetastasenchirurgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 3

Tabelle 4-197: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 25** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 11** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	9 (36,0)	6 (24,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (16,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	2 (8,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermüdung	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningitis	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-198: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 10** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	4 (40,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (20,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Nekrose	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und Gehöres	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoakusis	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkankungen des Nervensystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Krampfanfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (10,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-199: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Studienteil 3 und 4 gepoolt

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	13 (37,1)	9 (25,7)	1 (2,9)	4 (19,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (17,1)	4 (11,4)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Nekrose	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alanin Aminotransferase erhöht	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und Gehöres	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoakusis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermüdung	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 35** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 21** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkankungen des Nervensystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
Krampfanfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Fragestellung D2: Nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor, Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab

Zusatzanalyse 1

Tabelle 4-200: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	13 (100,0)	9 (69,2)	1 (7,7)	7 (100,0)	1 (14,3)	1 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (84,6)	5 (38,5)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	8 (61,5)	1 (7,7)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	7 (53,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	5 (38,5)	1 (7,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Abdominalschmerz	4 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mundtrockenheit	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen Oberbauch	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Würgen	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trichoglossie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	11 (84,6)	2 (15,4)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermüdung	9 (69,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	4 (30,8)	2 (15,4)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustbeschwerden	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerz	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippe-ähnliche Erkrankung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ödem	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (69,2)	2 (15,4)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	4 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Pneumonitis	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Embolie	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Katarrh	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphonie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenverstopfung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumothorax	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten mit Auswurf	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenausfluss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	8 (61,5)	4 (30,8)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	3 (23,1)	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Transaminase erhöht	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amylase erhöht	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ejektionsfraktion erniedrigt	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eosinophilenzahl erhöht	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troponin erhöht	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (61,5)	1 (7,7)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	4 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Ausschlag makulo-papulös	4 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag pruriginös	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atopische Dermatitis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag generalisiert	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene Haut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag erythematodes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag papulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitiligo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (53,8)	3 (23,1)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerz	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungleichgewicht des vegetativen Nerven-systems	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aufmerksamkeitsstörung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enzephalomalazie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enzephalopathie	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuralgie	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Präsynkopen	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (46,2)	3 (23,1)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Appetit vermindert	3 (23,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dehydratation	3 (23,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypomagnesiämie	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Azidose	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperkaliämie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperphosphatämie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalziämie	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliämie	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Hyponatriämie	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypovolämie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	6 (46,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)
Arthralgie	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthritis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerz	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenerkrankung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerz	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-versteifung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	4 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Androgenmangel	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Auges	4 (30,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenschmerz	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Einseitige Erblindung	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenbeschwerden	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	4 (30,8)	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anämie	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Infektion der oberen Atemwege	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Candida Infektion	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivitis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Divertikulitis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzündung des Zellgewebes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Libido erniedrigt	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	3 (23,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotonie	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palpitationen	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ventrikuläre Hypokinesie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen der Behandlung	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hornhautabrieb	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wirbelsäulenverletzung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)
Tumorschmerz	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und des Harntrakts	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Akute Nierenschäden	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensitivität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-201: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	3 (100,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)	5 (71,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Auges	3 (100,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockenes Auge	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uveitis	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehbeeinträchtigung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	1 (14,3)	0 (0,0)
Übelkeit	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Obstipation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Gastrointestinale Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stomatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivitis	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag pustulös	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	3 (100,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	1 (14,3)	0 (0,0)
Lipase erhöht	3 (100,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Amylase erhöht	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberenzyme erhöht	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
International Normalized Ratio erhöht	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plättchenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (100,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	5 (71,4)	1 (14,3)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerz	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aphasie	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Schlaganfall	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysarthrie	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nystagmus	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Präsynkopen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aufmerksamkeitsstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	1 (14,3)	0 (0,0)
Hemiparese	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Parästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Fieber	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermüdung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (71,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippe-ähnliche Erkrankung	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Hernienschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht-cardialer Brustschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (71,4)	1 (14,3)	0 (0,0)
Appetit vermindert	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperurikämie	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Dehydratation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalziämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoalbuminämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoglykämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypomagnesiämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponatriämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur - und Bindegewebserkrankungen	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskelschmerz	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthralgie	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerz	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspastik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngealer Schmerz	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (85,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktinische Keratose	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akneiforme Dermatitis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag papulös	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alopezie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lichenoide Keratose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Hypopigmentation der Haut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)
Anämie	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und Gehörs	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoakusis	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angst	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen der Behandlung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infusionsbezogene Reaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und des Harntrakts	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pollakisurie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des reproduktiven Systems und der Brust	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustwarzenschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensitivität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Hitzewallungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-202: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3 und 4 gepoolt

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	16 (100,0)	12 (75,0)	1 (6,3)	14 (100,0)	6 (42,9)	1 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (87,5)	5 (31,3)	0 (0,0)	7 (50,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Übelkeit	11 (68,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (35,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	8 (50,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	7 (43,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	4 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	1 (7,1)	0 (0,0)
Kolitis	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockener Mund	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	2 (12,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obere Bauchschmerzen	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Würgen	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Stomatitis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trichoglossie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	13 (81,3)	2 (12,5)	0 (0,0)	9 (64,3)	1 (10,0)	0 (0,0)
Ermüdung	10 (62,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	6 (37,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	4 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippe-ähnliche Erkrankung	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustbeschwerden	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerz	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Schüttelfrost	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ödem	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hernienschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht-cardialer Brustschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	11 (68,8)	7 (43,8)	0 (0,0)	5 (35,7)	1 (7,1)	0 (0,0)
Lipase erhöht	6 (37,5)	6 (37,5)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (18,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amylase erhöht	3 (18,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Transaminasen erhöht	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ejektionsfraktion erniedrigt	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eosinophilenzahl erhöht	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberenzyme erhöht	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
International Normalized Ratio erhöht	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troponin erhöht	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plättchenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (68,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	7 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	5 (31,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	4 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Embolie	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Katarrh	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphonie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenverstopfung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngealer Schmerz	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumothorax	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten mit Auswurf	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Nasenausfluss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (62,5)	4 (25,0)	0 (0,0)	7 (50,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Kopfschmerz	5 (31,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Präsynkopen	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aphasie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungleichgewicht des vegetativen Nervensystems	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaganfall	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aufmerksamkeitsstörung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysarthrie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enzephalomalazie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enzephalopathie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuralgie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nystagmus	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	1 (7,1)	0 (0,0)
Hemiparese	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Parästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (62,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	10 (71,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	5 (31,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	4 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag pruriginös	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktinische Keratose	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akneiforme Dermatitis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atopische Dermatitis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag generalisiert	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag papulös	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Alopezie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockene Haut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lichenoide Keratose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag erythematosus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypopigmentation der Haut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitiligo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (50,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	6 (42,9)	1 (7,1)	0 (0,0)
Appetit vermindert	5 (31,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dehydratation	3 (18,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglykämie	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypomagnesiämie	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Azidose	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperkaliämie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperphosphatämie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperurikämie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalziämie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliämie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponatriämie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Hypovolämie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperkalziämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoalbuminämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoglykämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur - und Bindegewebserkrankungen	8 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (42,9)	1 (7,1)	0 (0,0)
Arthralgie	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerz	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskelschmerz	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	1 (7,1)	0 (0,0)
Arthritis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Knochenerkrankung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerz	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskelversteifung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspastik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Auges	7 (43,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	4 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockenes Auge	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenschmerz	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Einseitige Erblindung	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenbeschwerden	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uveitis	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehbeeinträchtigung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	6 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	5 (31,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	4 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Androgenmangel	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (37,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjunktivitis	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Candida Infektion	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Divertikulitis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag pustulös	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzündung des Zellgewebes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Nasopharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	1 (7,1)	0 (0,0)
Anämie	4 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	1 (7,1)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	4 (25,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Libido erniedrigt	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angst	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	3 (18,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palpitationen	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ventrikuläre Hypokinesie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	3 (18,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotonie	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hitzewallungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen der Behandlung	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hornhautabrieb	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wirbelsäulenverletzung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infusionsbezogene Reaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Behandlungsschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (12,5)	0 (0,0)	1 (6,3)	2 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,1)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	2 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,1)
Tumorschmerz	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und Gehörs	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoakusis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere und des Harntrakts	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akuter Nierenschaden	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pollakisurie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensitivität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des reproduktiven Systems und der Brust	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustwarzenschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 2

Tabelle 4-203: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	9 (69,2)	7 (53,8)	1 (7,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (38,5)	5 (38,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (23,1)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumothorax	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Embolie	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	2 (15,4)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dehydratation	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur - und Bindegewebserkrankungen	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenerkrankung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)
Gefäßerkrankungen	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotonie	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-204: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 4

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	2 (66,7)	2 (66,7)	0 (0,0)	3 (42,9)	2 (28,6)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Aphasie	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nystagmus	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Hemiparese	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Parästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur - und Bindegewebserkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-205: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/Fragestellung D2) – Studienteil 3 und 4 gepoolt

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	11 (68,8)	9 (56,3)	1 (6,3)	4 (28,6)	2 (14,3)	1 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (31,3)	5 (31,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Kolitis	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominalschmerz	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Erbrechen	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (18,8)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumothorax	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pulmonale Embolie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	2 (12,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	2 (12,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dehydratation	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur - und Bindegewebserkrankungen	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenerkrankung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Aphasie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nystagmus	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
SUE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**	**SUE jeglichen Grades**	**SUE Grad 3-4**	**SUE Grad 5**
Hemiparese	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Parästhesie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotonie	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Zusatzanalyse 3

Tabelle 4-206: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) – Studienteil 3

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	6 (46,2)	4 (30,8)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (23,1)	3 (23,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 13** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermüdung	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-207: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) – Studienteil 4: Patienten mit Hirnmetastasen

SOC **PT(1)**	**Nivo+Ipi** **N = 3** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 7** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyrotropin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-208: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für den Endpunkt häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-038 (BRAFwt-Teilpopulation/ Fragestellung D2) – Studienteil 3 und 4 gepoolt

SOC **PT[(1)]**	**Nivo+Ipi** **N = 16** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**			**Nivo** **N = 14** **Patienten mit Ereignis** **n (%)**		
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**	**UE jeglichen Grades**	**UE Grad 3-4**	**UE Grad 5**
Patienten mit Ereignis	7 (43,8)	5 (31,3)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (18,8)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pankreatitis	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autoimmunhepatitis	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ermüdung	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

CTC = Common Terminology Criteria; Ipi = Ipilimumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Studie CA209-170

Zusatzanalysen 1 bis 3

Der Vollständigkeit halber werden im Folgenden die Inzidenzen für Arzneimittelnebenwirkungen (NW) und schwerwiegende NW (SNW) auf Ebene der Preferred Terms (PT) sowie die Analyse der Todesursachen dargestellt.

Zusatzanalyse 1: Inzidenzen für NW auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 100 Tage nach Behandlungsende und unter Angabe des Schweregrads nach CTCAE

Tabelle 4-209: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für den Endpunkt Arzneimittelnebenwirkungen nach CTCAE-Schweregrad aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Inzidenzen der NW seit Therapiebeginn

SOC **PT**	**Nivo+Ipi** **N = 35[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**				**Nivo** **N = 25[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**			
NW bis 100 Tage nach Behandlungsende[3]	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**
Patienten mit Ereignis	34 (97,1)	32 (91,4)	19 (54,3)	3 (8,6)	17 (68,0)	16 (64,0)	4 (16,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (77,1)	26 (74,3)	14 (40,0)	1 (2,9)	14 (56,0)	13 (52,0)	4 (16,0)	0 (0,0)
Diarrhoe/ Kolitis	17 (48,6)	15 (42,9)	7 (20,0)	0 (0,0)	5 (20,0)	5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit/ Erbrechen	12 (34,3)	12 (34,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	5 (20,0)	5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	10 (28,6)	10 (28,6)	6 (17,1)	1 (2,9)	5 (20,0)	4 (16,0)	2 (8,0)	0 (0,0)
Mundtrockenheit	6 (17,1)	6 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anorexie	3 (8,6)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (12,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie/ Gastroösophageale Refluxerkrankung	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Schmerzen	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT**	**Nivo+Ipi** **N = 35[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**				**Nivo** **N = 25[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**			
NW bis 100 Tage nach Behandlungsende[3]	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**
Orale Mukositis	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blähungen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Weicher Stuhl	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase erhöht	4 (11,4)	4 (11,4)	2 (5,7)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amylase erhöht	4 (11,4)	4 (11,4)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lipase erhöht	3 (8,6)	3 (8,6)	2 (5,7)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin erhöht	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase oder Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26 (74,3)	25 (71,4)	4 (11,4)	0 (0,0)	7 (28,0)	7 (28,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	22 (62,9)	20 (57,1)	4 (11,4)	0 (0,0)	5 (20,0)	5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pruritus	13 (37,1)	13 (37,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitiligo	4 (11,4)	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsionen/-abschürfungen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT**	**Nivo+Ipi** **N = 35[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**				**Nivo** **N = 25[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**			
NW bis 100 Tage nach Behandlungsende[3]	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**
Alopezie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	21 (60,0)	20 (57,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	9 (36,0)	9 (36,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	13 (37,1)	12 (34,3)	1 (2,9)	1 (2,9)	3 (12,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophysitis/ Hypophysenunterfunktion	8 (22,9)	7 (20,0)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroidismus	6 (17,1)	6 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (8,6)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulaturerkrankungen	12 (34,3)	12 (34,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (16,0)	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthralgie	7 (20,0)	7 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (16,0)	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie/ Muskelschwäche	6 (17,1)	6 (17,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (31,4)	9 (25,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	6 (24,0)	6 (24,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerz	4 (11,4)	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (20,0)	5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	3 (8,6)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwäche des Zwerchfells	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschmacksstörung	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sprechstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT**	**Nivo+Ipi** **N = 35[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**				**Nivo** **N = 25[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**			
NW bis 100 Tage nach Behandlungsende[3]	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**
Erkrankungen der Atemwege	10 (28,6)	7 (20,0)	2 (5,7)	1 (2,9)	3 (12,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	5 (14,2)	4 (11,4)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenödem	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sonstige	5 (14,3)	5 (14,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	4 (16,0)	4 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreatininphosphokinase erhöht	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreatinin erhöht	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliämie	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl verringert	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nachtschweiß	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Karidales Troponin T erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hitzewallung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypernatriämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht kardiale Brustschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankunegn des Auges	3 (8,6)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uveitis	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zystoides Makulaödem	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT**	**Nivo+Ipi** **N = 35[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**				**Nivo** **N = 25[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**			
NW bis 100 Tage nach Behandlungsende[3]	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**	**NW jeglichen Grades**	**NW Grad 1-2**	**NW Grad 3**	**NW Grad 4**
Augentrockenheit	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mouche volantes	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Papillödem	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieberbläschen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gürtelrose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nephritis	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Ipi = Ipilimumab; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; NW = Arzneimittelnebenwirkung(en); PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = System Organ Class

(1) Alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten.

(2) Prozentangabe basierend auf der Population aller Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten.

(3) Es lagen keine SNW Grad 5 vor.

Zusatzanalyse 2: Inzidenzen für SNW auf Ebene der Preferred Terms (PT) jeweils bis 100 Tage nach Behandlungsende

Tabelle 4-210: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen (SNW) nach CTCAE-Schweregrad aus CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D) – Inzidenzen der SNW seit Therapiebeginn

SOC **PT**	**Nivo+Ipi** **N = 35[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**				**Nivo** **N = 25[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**			
SNW bis 100 Tage nach Behandlungsende[3]	**SNW jeglichen Grades**	**SNW Grad 1-2**	**SNW Grad 3**	**SNW Grad 4**	**SNW jeglichen Grades**	**SNW Grad 1-2**	**SNW Grad 3**	**SNW Grad 4**
Patienten mit Ereignis	16 (45,7)	3 (8,6)	12 (34,3)	3 (8,6)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (28,6)	2 (5,7)	8 (22,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolitis	8 (22,9)	2 (5,7)	7 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (5,7)	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege	4 (11,4)	1 (2,9)	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonitis	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenödem	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophysenunterfunktion	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Niere	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nephritis	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

SOC **PT**	**Nivo+Ipi** **N = 35[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**				**Nivo** **N = 25[1]** **Patienten mit Ereignis n (%)[2]**			
SNW bis 100 Tage nach Behandlungsende[3]	**SNW jeglichen Grades**	**SNW Grad 1-2**	**SNW Grad 3**	**SNW Grad 4**	**SNW jeglichen Grades**	**SNW Grad 1-2**	**SNW Grad 3**	**SNW Grad 4**
Erkrankungen der Haut	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Ipi = Ipilimumab; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo = Nivolumab; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = System Organ Class; SNW = Schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung(en)

(1) Alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten.

(2) Prozentangabe basierend auf der Population aller Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten.

(3) Es lagen keine SNW Grad 5 vor.

Zusatzanalyse 3: Todesursachen

Tabelle 4-211: Zusatzanalyse 3: Ergebnisse für Todesursachen in CA209-170 (Gesamtpopulation/Fragestellung D)

Todesursache	**Nivo+Ipi** **N = 35[(1)] (bzw. N = 30[(2)])**	**Nivo** **N = 25[(1)] (bzw. N = 21[(2)])**
	n (%)[(3)]	**n (%)[(3)]**
Todesfälle insgesamt (alle Ursachen)	13 (37,1)	12 (48,0)
Extrakranialer Progress	0 (0,0)	2 (9,5)
Intrakranialer Progress	0 (0,0)	4 (16,0)
Intra- und extrakranialer Progress	13 (37,1)	6 (24,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)

Ipi = Ipilimumab; Nivo = Nivolumab

(1) Alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten.

(2) Alle Patienten mit extrakranialen Metastasen zu Studienbeginn, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten und die als Nenner für die Berechnung des Anteils an Patienten mit extrakranialem Ansprechen herangezogen wurden.

(3) Prozentangabe basierend auf der Population aller Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation entsprechend der Randomisierung erhielten.